

15.10.98

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

09/529096

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application:

1997年10月17日

REC'D 08 DEC 1998

WIPO PCT

出 願 番 号
Application Number:

平成 9 年特許願第 2 8 5 7 7 8 号

出 願 人
Applicant (s):

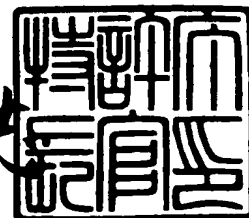
山之内製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT

1998年11月20日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Patent Office

山内建志



出証番号 出証特平 10-3092273

【書類名】 特許願

【整理番号】 0000002773

【提出日】 平成 9年10月17日

【あて先】 特許庁長官 荒井 寿光 殿

【国際特許分類】 C07C233/54

A61K 31/165 ACN

A61K 31/165 ADN

A61K 31/165 ADP

【発明の名称】 アミド誘導体又はその塩

【請求項の数】 3

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 丸山 龍也

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 鈴木 貴之

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 恩田 健一

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 早川 昌彦

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 森友 博幸

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 君塚 哲也

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 松井 哲夫

【特許出願人】

【識別番号】 000006677

【氏名又は名称】 山之内製薬株式会社

【代表者】 小野田 正愛

【代理人】

【識別番号】 100089200

【弁理士】

【氏名又は名称】 長井 省三

【電話番号】 03-3960-5111

【選任した代理人】

【識別番号】 100098501

【弁理士】

【氏名又は名称】 森田 拓

【電話番号】 0298-52-5111

【選任した代理人】

【識別番号】 100109357

【弁理士】

【氏名又は名称】 矢野 恵美子

【電話番号】 0298-52-5111

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005348

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9704254

特平 9-285778

【ブルーフの要否】 要

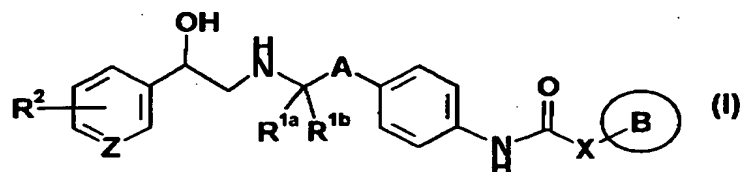
【書類名】 明細書

【発明の名称】 アミド誘導体又はその塩

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式（I）で示されるアミド誘導体又はその塩。

【化1】



（上記式中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。

B環：置換されていてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい含窒素ヘテロアリアル基、

X：結合、ヒドロキシ若しくは低級アルキル基で置換されていてもよい直鎖の低級アルキレン、低級アルケニレン、カルボニル又は式 $-NH-$ で示される基、

（Xが低級アルキル基で置換されていてもよい直鎖の低級アルキレン基の場合、B環を構成する炭素原子に結合した水素原子と該低級アルキル基とが一体となって低級アルキレン基となり、環を形成してもよい）

A：メチレン、エチレン又は式 $-CH_2O-$ で示される基、

R^{1a} , R^{1b} ：同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基、

R^2 ：水素原子又はハロゲン原子、

Z：窒素原子又は式 $=CH-$ で示される基）

【請求項2】 請求項1記載のアミド誘導体又はその塩を含有することを特徴とする医薬。

【請求項3】 請求項1に記載のアミド誘導体又はその塩を有効成分とすることを特徴とする糖尿病治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬、特に新規なアミド誘導体又はその塩及びそれらを有効成分と

する糖尿病治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

糖尿病は、持続的高血糖状態を伴う疾患であり、多くの環境因子と遺伝的因子とが作用した結果生じるといわれている。血糖の主要な調整因子はインスリンであり、高血糖はインスリン欠乏あるいはその作用を阻害する諸因子（例えば、遺伝的素因、運動不足、肥満、ストレス等）が過剰となって生じることが知られている。

糖尿病には主として2つの種類があり、自己免疫疾患による膵インスリン分泌機能の低下によって生じるインスリン依存性糖尿病（IDDM）と持続的な高インスリン分泌に伴う膵疲弊による膵インスリン分泌機能の低下が原因であるインスリン非依存性糖尿病（NIDDM）とに分けられる。日本人の糖尿病患者の95%以上はNIDDMといわれており、生活様式の変化に伴い患者数の増加が問題となっている。

糖尿病の治療は、軽症においては食事療法、運動療法及び肥満の改善等が主として行われ、更に進行すると、経口糖尿病薬（例えば、スルホニルウレア剤等のインスリン分泌促進剤、インスリンの感受性を増強するインスリン感受性増強剤等）の投与が行われ、更に重症の場合はインスリン製剤の投与が行われている。しかしながら、より高度な血糖管理が可能な薬剤の創製が切望されており、新たなメカニズムを有する有用性の高い糖尿病治療薬の開発が望まれている。

【0003】

一方、米国特許4,396,627号及び同4,478,849号には、フェニルエタノールアミン誘導体が記載されており、これらの化合物は抗肥満薬、抗高血糖症薬として有用であることが開示されている。これらの化合物の作用は、 β_3 受容体刺激作用によると報告されている。

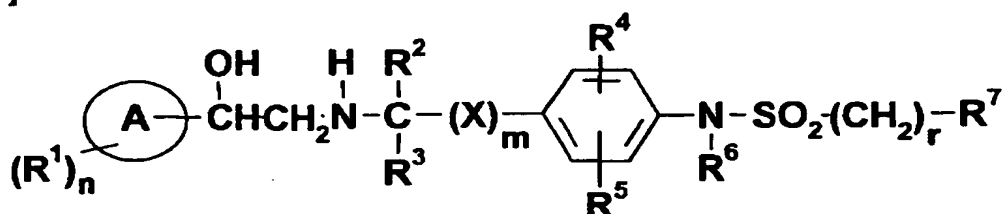
ここで β -アドレナリン受容体は β_1 、 β_2 、 β_3 のサブタイプに分類され、 β_1 受容体の刺激は心拍数の増加を引き起こし、 β_2 受容体の刺激は筋肉中でのグリコーゲンの分解を刺激しこれによってグリコーゲンの合成を阻害し、筋肉振戦等の作用を生じることが知られ、 β_3 受容体の刺激は抗肥満、抗高脂血（例えば、

トリグリセライド低下、コレステロール低下、HDLコレステロール上昇等)の作用を有することが知られている。

しかしながら、これらの初期の β_3 受容体作動薬は、心拍数の増加や筋肉振戦等の β_1 受容体及び β_2 受容体刺激に基づく作用をも有しており、副作用の点で問題があった。また、最近 β 受容体には種差が存在することが確認され、従来ラット等の齧歯類にて β_3 受容体選択性が確認された化合物であっても、ヒトにおいては β_1 及び β_2 受容体刺激作用に基づく作用が確認されたことが報告されている。このような点から、最近ヒトの細胞あるいはヒトの受容体を発現させた細胞を用いて、ヒトにおいて β_3 受容体選択的な刺激作用を有する化合物の研究が進められている。例えば、W095/29159公報には、下記一般式で示される置換スルホンアミド誘導体が記載され、ヒトにおいて β_3 受容体に選択的に刺激作用を有することより、肥満症、高血糖症等に有用であることが記載されている。しかしながら、これらの化合物のインスリン分泌促進作用並びにインスリン感受性増強作用については具体的に開示がない。

【0004】

【化2】



(式中の記号は、上記公報参照。)

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

前述のように、いまなお、臨床的に有用性の高い新しいタイプの糖尿病治療剤の創製が切望されている。

【0006】

【課題を解決するための手段】

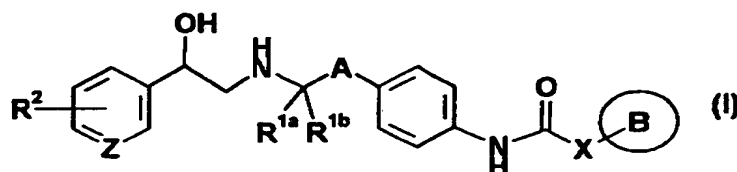
本発明者等は、インスリン分泌促進作用とインスリン感受性増強作用を併せ持

つ化合物を鋭意探索したところ、新規なアミド誘導体が良好なインスリン分泌促進作用とインスリン感受性増強作用の両作用、さらには選択的な β_3 受容体刺激作用を有することを見だし本発明を完成した。

すなわち、本発明はインスリン分泌促進作用とインスリン感受性増強作用を併せ持ち、さらに選択的 β_3 受容体刺激作用に基づく抗肥満作用及び抗高脂血症作用をも併せ持つことから、糖尿病の治療に有用な、下記一般式(I)で示されるアミド誘導体又はその塩に関する。また、当該アミド誘導体を含有する医薬、殊に、当該アミド誘導体を有効成分とする糖尿病治療剤に関する。

【0007】

【化3】



(上記式中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。

B環：置換されていてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい含窒素ヘテロアリール基、

X：結合、ヒドロキシ若しくは低級アルキル基で置換されていてもよい直鎖の低級アルキレン、低級アルケニレン、カルボニル又は式 $-NH-$ で示される基、

(Xが低級アルキル基で置換されていてもよい直鎖の低級アルキレン基の場合、B環を構成する炭素原子に結合した水素原子と該低級アルキル基とが一体となって低級アルキレン基となり、環を形成してもよい)

A：メチレン、エチレン又は式 $-CH_2O-$ で示される基、

R^{1a} , R^{1b} ：同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基、

R^2 ：水素原子又はハロゲン原子、

Z：窒素原子又は式 $=CH-$ で示される基、

【0008】

【発明の実施の形態】

一般式(I)の化合物をさらに説明すると、次の通りである。

本明細書の一般式の定義において、「低級」なる用語は、特に断らない限り、炭素数が1乃至6個の直鎖状又は分枝状の炭素鎖を意味する。

「低級アルキル基」としては、具体的には例えばメチル、エチル、並びに直鎖又は分枝状のプロピル、ブチル、ペンチル及びヘキシル基である。好ましくは、炭素数1乃至4のアルキルであり、特に好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル基である。

「低級アルキレン基」としては、前記「低級アルキル基」から任意の水素原子を除いた2価基であり、好ましくは炭素数1乃至4個のアルキレン基であり、特に好ましくは、メチレン、エチレン、プロピレン及びブチレン基である。

【0009】

「置換されていてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい含窒素ヘテロアリアル基」の「ベンゼン環と縮合していてもよい含窒素ヘテロアリアル基」とは、後記ヘテロアリアル基にベンゼン環が縮合した環基若しくは未縮合のヘテロアリアル基である。

「ヘテロアリアル基にベンゼン環が縮合した環基」として具体的には、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノリジニル、キノキサリニル、シンノリニル、ベンズイミダゾリル、イミダゾピリジル、ベンゾフラニル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、オキサゾロピリジル、イソチアゾロピリジル、ベンゾチエニル基等の縮合環ヘテロアリアル基を意味し、更にオキソベンゾフラニル基等のオキソ付加の環が挙げられる。

「ヘテロアリアル基」としては、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジル、チアジアゾリル、トリアゾリル及びテトラゾリル基等の単環ヘテロアリアル基、ナフチリジニル、ピリドピリミジニル基等の二環式ヘテロアリアル基が挙げられる。

【0010】

「置換されていてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい含窒素ヘテロアリアル基」の置換基としては、通常この環基に置換しうる基であればいずれでもよい。好ましくはハロゲン原子、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル

、ヒドロキシ、スルファニル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルキル- O -、低級アルキル- S -、低級アルキル- $\text{O}-\text{CO}$ -、カルボキシ、スルホニル、スルフィニル、低級アルキル- SO_2 -、低級アルキル- SO -、低級アルキル- CO -、低級アルキル- $\text{CO}-\text{O}$ -、カルバモイル、低級アルキル- $\text{NH}-\text{CO}$ -、ジ-低級アルキル- $\text{N}-\text{CO}$ -、ニトロ、シアノ、アミノ、低級アルキル- NH -、ジ-低級アルキル- N -及び- O -低級アルキレン- O -基等が挙げられる。

「低級アルケニル基」としては、炭素数が2乃至6個の直鎖又は分枝状のアルケニル基であり、具体的にはビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル及びヘキセニル基が挙げられる。

「低級アルキニル基」としては、炭素数が2乃至6個の直鎖又は分枝状のアルキニル基であり、具体的にはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル及びヘキシニル基が挙げられる。

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味し、「ハロゲノ低級アルキル基」は上記低級アルキル基の任意の水素原子がハロゲン原子に置換された基を意味する。

又、Xが結合の場合は、式- CO -基の炭素原子とB環が直接結合していることを意味する。

【0011】

本発明化合物(I)は、少なくとも1個の不斉炭素原子を有し、これに基づく(R)体、(S)体等の光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー等が存在する。本発明は、これらの異性体の分離されたものあるいは混合物を全て包含する。さらに、本発明には化合物(I)の水和物、エタノール等の溶媒和物や結晶多形の物質も包含される。

本発明化合物(I)は酸と塩を形成する場合がある。かかる塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることができる。

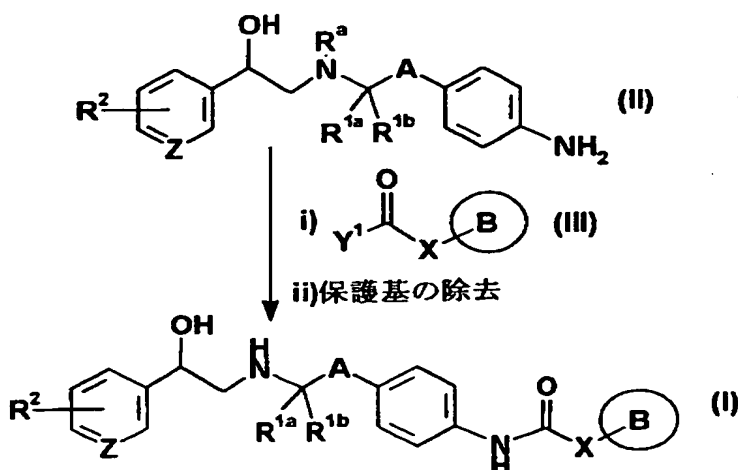
【0012】

(製造法)

本発明化合物及びその塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の合成法を適用して製造することができる。以下にその代表的な製造法について説明する。

第一製法

【化4】



(式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 、A、B、X及びZは前記の意味を有する。

R^a はアミノ基の保護基を、 Y^1 は脱離基を示し、具体的にはヒドロキシ、低級アルコキシ基又はハロゲン化物を意味する。)

【0013】

本製法は化合物(II)と化合物(III)とをアミド化反応させ、次に保護基を除去して本発明化合物(I)を合成する製法である。

本製法のアミド化は常法により行うことができる。

溶媒は化合物(III)の Y^1 によって異なるが、おもに不活性溶媒又はアルコール系(イソプロパノール等)の溶媒が適用できる。

ここで、 Y^1 が水酸基である場合は上記溶媒中、縮合剤の存在下で反応させる方法が適用できる。縮合剤としては、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDCI)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、ジフェニル

ホスホリルアジド (DPPA) やジエチルホスホリルシアニド (DEPC) 等が挙げられる。

Y^1 が低級アルコキシ基である場合はそのまま、又は前記不活性溶媒中、加熱下乃至加熱還流下で反応させる方法が適用できる。

Y^1 がハロゲン化物である場合は前記不活性溶媒中、塩基存在下で反応させる方法が適用できる。

【0014】

前記不活性溶媒としては、例えばジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド、テトラクロロエタン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等やこれらの混合溶媒が挙げられるが、種々の反応条件に応じて適宜選択される。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム等の無機塩基、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン又はピリジン等の有機塩基が挙げられる。

R^a のアミノ基の保護基は当業者が通常使用するアミノ基の保護基を意味し、代表的なものとしてはホルミル、アセチル、プロピオニル、メトキシアセチル、メトキシプロピオニル、ベンゾイル、チエニルアセチル、チアゾリルアセチル、テトラゾリルアセチル、チアゾリルグリオキシロイル、チエニルグリオキシロイル基等のアシル基、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基、メタンスルホニル、エタンスルホニル基等の低級アルカンスルホニル基、ベンジル、p-ニトロベンジル、ベンズヒドリル、トリチル基等のアラルキル基、トリメチルシリル基等のトリ低級アルキルシリル基等が挙げられる。

【0015】

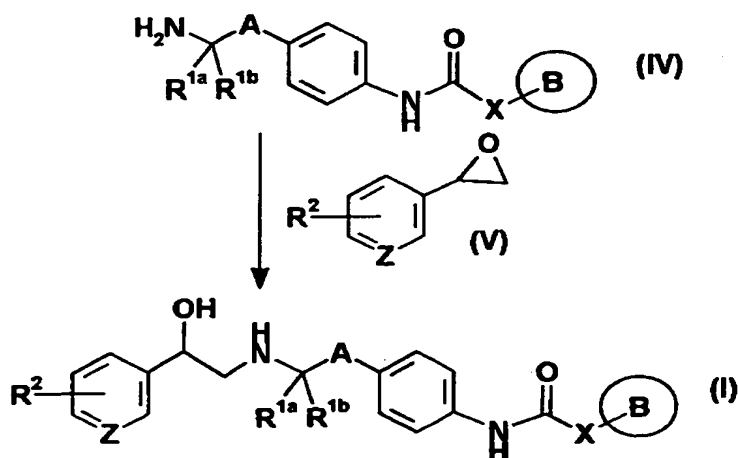
本製法における保護基の除去は常法に従えばよく、例えば、 R^a のアミノ基の保護基の除去は、i) ベンズヒドリル、p-メトキシベンジル、トリチル、tert-ブトキシカルボニル、ホルミル基等の保護基であるときは、ギ酸、トリフ

ルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸-アニソール混液、臭化水素酸-酢酸混液、塩酸-ジオキサン混液等の酸で処理する方法、i i) ベンジル、p-ニトロベンジル、ベンズヒドリル、トリチル基等であるときは、パラジウム-炭素又は水酸化パラジウム-炭素を用いる接触還元方法、i i i) 保護基がトリ低級アルキルシリル基等であるときは、水で処理する方法、フッ素化物アニオン（テトラn-ブチルアンモニウムフルオリド、フッ化ナトリウム、フッ化カリウム、フッ化水素酸）等により容易に除去される。

【0016】

第二製法

【化5】



(式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 、A、B、X及びZは前記の意味を示す。)

【0017】

本製法は化合物 (IV) と化合物 (V) を反応させ、本発明化合物 (I) を得る製法である。

アミン化合物 (IV) 及び化合物 (V) をそのまま、あるいは不活性溶媒中で、加熱下乃至加熱還流下、1~24時間反応させることにより本発明化合物 (I) を得ることができる。

不活性溶媒としては例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、2-ブタノン、ジメチルスルホキシド又はN-メチルピロリドンが挙げられる。また反応の際、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又はジイソプロピルエチルアミンのような塩基を反応混合物に添加してもよい。

【0018】

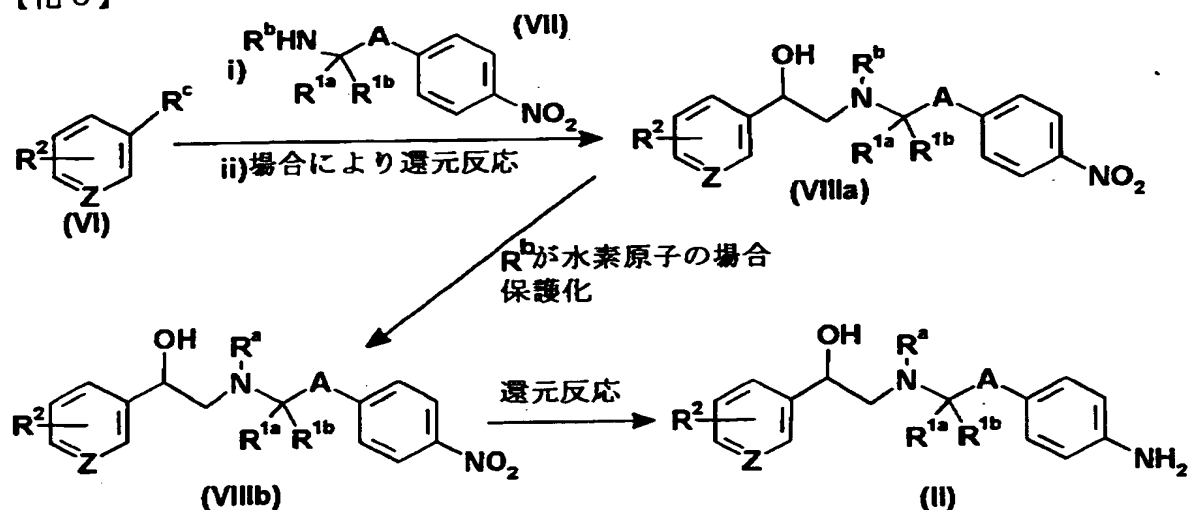
尚、上記製法において、再結晶化、粉碎、分取薄層クロマトグラフィー、W. C. Stillら、J. Org. Chem. 43, 2923 (1978)に記載されているようなシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー、中圧液体クロマトグラフィー及びHPLCにより、望ましくない副生成物質を除き生成物質を精製することもできる。HPLCで生成される化合物は、対応する塩として単離することができる。

前記製法で用いる原料化合物は当業者に公知の方法で容易に製造することができる。以下にその代表的な製造法を示す。

【0019】

(原料化合物 (I I) の製法)

【化6】



(式中、R^{1a}、R^{1b}、R²、A、及びZは前記の意味を示す。R^bは水素原子又はアラルキル系のアミノ基の保護基を示し、R^cはエポキシ、2-ハロゲンアセチル、1-カルボキシメタン-1-オール基の意味を有する。)

【0020】

本製法は工程a～工程cに分けられ、工程aは化合物(VI)と化合物(VII)とを反応させ、R^cの種類により還元反応を行うことにより、化合物(VIIIa)を得る工程、工程bは化合物(VIIIa)のR^bが水素原子の場合に保護化を行う工程、工程cはニトロ基をアミノ基へ還元し、化合物(II)を得

る工程である。

ここで、本製法のアラルキル系のアミノ基の保護基としては、ベンジル、p-ニトロベンジル、ベンズヒドリル基等が挙げられる。

【0021】

工程a 以下の3つの場合につき説明する。

1) R^c がエポキシ基の場合は、化合物(VI)と化合物(VII)とを前記第二製法と同様にして反応させることにより行うことができ、反応温度、溶媒等の反応条件についても同様である。

2) R^c が2-ハロゲノアセチル基の場合は、化合物(VI)と化合物(VII)とを塩基の存在下反応させ、更に還元反応を行うことにより、化合物(VIIa)を得ることができる。塩基は第一製法に記載の塩基と同様である。還元反応は還元剤の存在下、前記不活性溶媒又はアルコール系の溶媒中、攪拌しながら行うことができる。還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、ボラン等が用いられる。

3) R^c が1-カルボキシメタン-1-オール基の場合は、化合物(VI)と化合物(VII)とを縮合剤の存在下反応させ、更に2)と同様の還元反応を行うことにより、化合物(VIIa)を得ることができる。縮合剤は第一製法に記載の縮合剤と同様である。

【0022】

工程b

化合物(VIIa)の R^b が水素原子の場合は、ジtert-ブチルジ炭酸エステル等を用いて、常法によりアミノ基の保護化を行い、化合物(VIIb)を得ることができる。

工程c

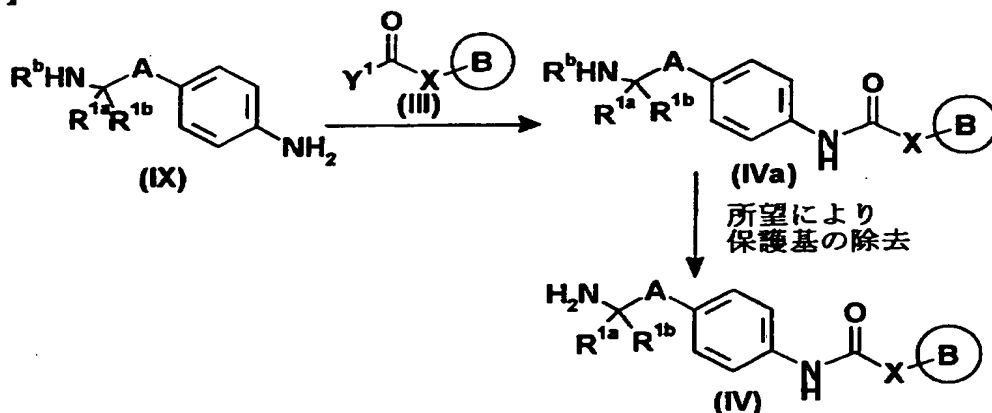
ニトロ基よりアミノ基へ還元する方法は、鉄、亜鉛等を用いる金属還元、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素、ラネーニッケル等の触媒を用いる接触還元などの常法で行うことができる。還元条件によっては R^a が水素原子となる場合があるが、常法により再度保護化を行うことができる。

【0023】

(原料化合物 (I V) の製法)

A)

【化7】



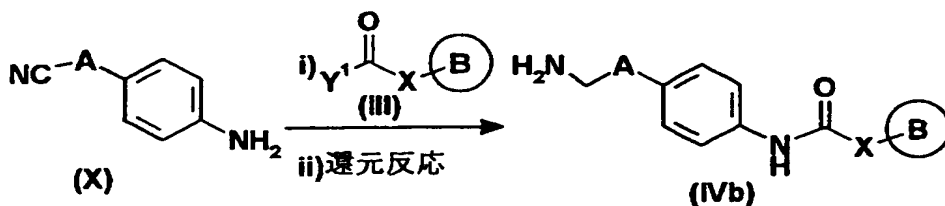
(式中、R^{1a}、R^{1b}、R^b、A、B、X及びY¹は前記の意味を示す。)

本反応は化合物 (IX) と化合物 (III) とをアミド化反応することにより化合物 (IVa) を得、更に R^b がアミノ基の保護基である場合は保護基を除去することにより、化合物 (IV) を得る反応である。アミド化反応は前記第一製法と同様にして行うことができ、反応温度、溶媒等の反応条件についても同様である。

【0024】

B)

【化8】



本反応は化合物 (X) と化合物 (III) とをアミド化反応させ、更に還元反応を行うことにより化合物 (IVb) を得る反応である。アミド化反応は前記第一製法と同様にして行うことができ、反応温度、溶媒等の反応条件についても同様である。還元反応は前記の接触還元又は塩化コバルト及び水素化ホウ素ナトリ

ウム等で還元する方法を適用できる。

【0025】

その他、化合物(III)、化合物(V)、化合物(VI)、化合物(VII)は市販の化合物、あるいは市販の化合物を常法(例えば、N-アルキル化反応、環化反応、加水分解反応等)に従って適宜合成された化合物が用いられる。

【0026】

このようにして製造された本発明化合物(I)は、遊離化合物、常法による造塩処理を施したその塩、水和物、エタノール等の各種溶媒和物、あるいは結晶多形等として単離・精製される。単離・精製は抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は異性体間の物理化学的な差を利用して常法により単離できる。例えば、ラセミ化合物は一般的なラセミ分割法により(例えば、一般的な光学活性酸(酒石酸等)とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等)立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。又、ジアステレオマーの混合物は常法、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。また、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

【0027】

【発明の効果】

本発明の一般式(I)で示されるフェネタノール誘導体又はその塩は、インスリン分泌促進作用とインスリン感受性増強作用を併せ持ち、さらに選択的な β_3 受容体刺激作用を有することより、糖尿病の治療剤として有用である。

本発明化合物は、後記耐糖能試験及びインスリン抵抗性モデル動物における血糖低下試験において確認されたように、良好なインスリン分泌促進作用とインスリン感受性増強作用を併せ持ち、糖尿病においてその有用性が期待されるものである。本発明化合物のインスリン分泌促進作用及びインスリン感受性増強作用発現のメカニズムは、 β_3 受容体刺激作用が関与している可能性も考えられるが、その他のメカニズムによるものである可能性も有り、その詳細は未解明である。

本発明化合物の β_3 受容体刺激作用は、ヒトにおいて β_3 受容体に選択的である。 β_3 受容体の刺激は脂肪分解(脂肪組織トリグリセライドのグリセロールと遊

離脂肪酸とへの分解)を刺激し、これによって脂肪塊の消失を促進することが知られている。従って本発明化合物は、 β_3 受容体刺激による抗肥満作用、抗高脂血症作用(例えば、トリグリセライド低下作用、コレステロール低下作用、HDLコレステロール上昇作用等)を有し、肥満症、高脂血症(例えば高トリグリセライド血症、高コレステロール血症、低HDL血症等)の予防・治療剤として有用である。これらの疾患は、糖尿病における増悪因子であることが知られており、これらの疾患の改善は糖尿病の予防・治療にも有用である。

【0028】

また、本発明化合物は、肥満症、高脂血症の症状を低減することにより症状の改善の図れるその他の疾患、例えば、動脈硬化症、心筋梗塞、狭心症等の虚血性心疾患、脳梗塞等の脳動脈硬化症あるいは動脈瘤等の予防・治療剤としても有用である。

さらに、本発明化合物の選択的 β_3 受容体刺激作用は、 β_3 受容体の刺激により改善することが提唱されているいくつかの疾患の予防・治療にも有用である。これらの疾患の例を以下に示す。

β_3 受容体は非括約筋性平滑筋収縮の運動性を媒介することが提唱されており、選択的 β_3 受容体刺激作用は心臓血管作用を伴うことなく腸運動性の薬理的制御を助けると考えられることより、腸運動の異常により生じる疾患、例えば、過敏性腸症候群のような種々の胃腸疾患の治療に有用である可能性を有する。また、消化性潰瘍、食道炎、胃炎及び十二指腸炎(H. pyloriにより誘発されるものを含む)、腸潰瘍(炎症性腸疾患、潰瘍性結腸炎、クローン病及び直腸炎)及び胃腸潰瘍の治療に有用である。

さらに β_3 受容体は、肺におけるある種の感覚繊維の神経ペプチドの放出の阻害に作用を及ぼすことが示されている。感覚神経は咳を含めた気道の神経原性炎症に重要な役割を演じるので、本発明の特異的 β_3 作動薬は喘息のような神経原性炎症の治療に有用であってしかも心肺系への作用が少ない。

β_3 アドレナリン受容体はさらに脳における β_3 受容体の刺激により選択的抗鬱作用を生じ得るので、従って本発明の化合物は抗鬱薬として有用である可能性を有する。

本発明化合物の β 受容体に対する作用はヒトの細胞を用いた実験によって、 β_3 受容体選択的であることを確認しており、他の β_3 受容体刺激に起因する副作用は低いか若しくは有しないものである。

【0029】

本発明化合物の効果は以下の試験により確認された。

1. k k マウス（インスリン抵抗性モデル：肥満、高血糖）における血糖低下試験

雄性k k マウス（血糖値200 mg/dl以上）を用いて、摂食下で血糖値を測定後、無作為に群分けした。被験薬物は1日1回、4日間、強制経口投与若しくは皮下投与し、最終投与後15～18時間後の血糖値を投与前値と比較した（n=6）。血糖値はマウスの尾静脈より、ガラス毛细管（ヘパリン処理済み）を用いて採血し、除タンパク処理後、上清中のグルコース量（mg/dl）をグルコースオキシターゼ法により比色定量した。

本発明化合物は経口投与、皮下投与のいずれにおいても、比験薬物投与前に比して有意に血糖値を低下させた。この結果より、本発明化合物が良好なインスリン感受性増強作用を有することが示された。

【0030】

2. 正常ラットにおける耐糖能試験

7週齢の雄性SD系ラットを用いて、一昼夜絶食後、無作為に群分けし、oral glucose tolerance test (OGTT) を行った（n=4）。被験化合物は、グルコース（2 g/kgを経口投与）の投与30分前に経口投与あるいは皮下投与した。血糖値はラットをペントバルビタール（65 mg/kg）麻酔下で、ヘパリン処理したガラスシリンジを用いて腹大静脈より採血し、除タンパク処理後、上清中のグルコース量（mg/dl）をグルコースオキシターゼ法により比色定量した。血中インスリン値は、血漿中のインスリン量（ng/ml）を Radioimmunoassay (RIA) 法により定量した。

本発明化合物を経口投与あるいは皮下投与した群においては、薬剤未処理群に比して血中インスリン値の有意な増加が観察された。また、グルコース投与後の血糖値の上昇も有意に抑制された。これらの結果より、本発明化合物は良好なイ

ンスリン分泌促進作用を有し、また、良好な高血糖抑制作用を有することが示された。

【0031】

3. ヒト β_3 , β_2 及び β_1 -受容体刺激試験

ヒト β_3 -刺激作用はSK-N-MC細胞系(permanent にヒト β_3 及びヒト β_1 受容体を発現した細胞を購入)を用い、ヒト β_2 , β_1 -刺激作用はCHO細胞系(ヒト β_2 , β_1 受容体をそれぞれ強制発現させた細胞を購入)を用いて検討した。化合物($10^{-10} \sim 10^{-4} \text{M}$)の刺激作用は、各細胞を24wellプレート上に 10^5 個/wellで培養し、2日後 subconfluent な状態で、cyclic AMP (cAMP)の産生活性を指標に検討した。尚ヒト β_3 -刺激作用は、 β_1 -受容体遮断薬(CGP20712A、 10^{-6}M)存在下で検討した。各細胞中のcAMP産生量(pmol/ml)は、 ^{125}I -cAMPを用いてRIA法により測定した。各化合物の作用強度は、得られた用量反応曲線からpD2値及び最大活性(I. A. (%))、イソプロテレノール 10^{-6}M の最大反応を100%とする)を算出し比較した。

本発明化合物は、ヒト β_3 受容体に対して選択的に刺激作用を有することが確認された。

本発明化合物又はその塩の一種又は二種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常の製薬学的に許容される担体を用いて調製される。本発明における医薬組成物の投与は経口投与又は注射剤、座剤、経皮剤、吸入剤若しくは膀胱注入等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常経口投与の場合成人1日当たり0.01mg/kg乃至100mg/kg程度であり、これを1回で、あるいは2~4回に分けて投与する。また、症状によって静脈投与される場合は、通常成人1回当たり、0.001mg/kg乃至10mg/kgの範囲で1日に1回乃至複数回投与される。

製剤用の担体としては固体又は液体状の非毒性医薬用物質が挙げられる。

【0032】

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、丸剤、カプセル剤

、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、ひとつ又はそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、寒天、ペクチン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、カカオバター、オリーブ油、ゴマ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、アラビアゴム、ポリソルベート80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保管フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

【0033】

【実施例】

以下、実施例に基づき本発明をさらに詳細に説明する。本発明化合物は、下記

実施例に記載の化合物に限定されるものではなく、また、前記一般式(I)に示される化合物、その塩、その水和物、その幾何並びに光学異性体、結晶多形の全てを包含するものである。さらに、本発明で使用する原料が新規な場合を参考例として説明する。

【0034】

参考例1

2-ピラジニルアセトニトリル781mgのエタノール30ml溶液に55℃にて1時間塩酸ガスを通気した。溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて溶解した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製することにより2-(2-ピラジニル)酢酸エチル941mgを得た。

【0035】

参考例2

2-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)酢酸エチル1.00gのアセトニトリル30ml溶液に炭酸カリウム812mgと4-クロロベンジルブロミド1.21gを加え、反応混合物を室温で15時間攪拌した。混合物を濾過した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン/酢酸エチル=2/1)にて精製することにより、[1-(4-クロロベンジル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]酢酸エチル464mgを得た。

【0036】

参考例3

2-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イル)酢酸エチル 塩酸塩21.4gをエタノール300mlとテトラヒドロフラン100mlに溶解し、混合物に10%パラジウム-炭素4.50gを加え、常圧水素雰囲気下、室温で15時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去することにより、2-(1H-イミダゾール-2-イル)酢酸エチル 塩酸塩14.9gを得た。

【0037】

参考例4

2-(1H-イミダゾール-2-イル)酢酸エチル 塩酸塩8.80gに10%塩酸160mlを加え、50分間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、得られた結晶をアセトン100mlで洗浄後、乾燥して2-(1H-イミダゾール-2-イル)酢酸 塩酸塩6.89gを得た。

【0038】

参考例 5

2-(2-クロロピリジン-6-イル)酢酸エチル1.46gのエタノール溶液に室温にて1N水酸化ナトリウム水溶液7.5mlを加えた。室温にて攪拌した後、反応混合物に1N塩酸7.5mlを加えた。エタノールを留去して得られた水溶液を酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去することにより2-(2-クロロピリジン-6-イル)酢酸1.07gを得た。

【0039】

参考例 5 と同様にして参考例 6 及び 7 の化合物を、参考例 4 と同様にして参考例 8 の化合物を得た。

参考例 6 2-(2-アセチルアミノチアゾール-2-イル)酢酸

参考例 7 2-(3-ベンジル-2-チオキソチアゾール-4-イル)酢酸

参考例 8 2-メチル-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)プロピオン酸 塩酸塩

【0040】

参考例 9

グアニルチオウレア1.18gのメタノール20mlの溶液に、4-クロロアセト酢酸メチル1.65gを加えた。混合物を4時間加熱還流した後、溶媒を濃縮し、酢酸エチルを加え破碎した。溶媒を濾去して得られた粉末を酢酸エチルで洗浄、乾燥し、2-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)酢酸メチル2.25gを得た。

【0041】

参考例 4 と同様にして参考例 10 及び 12 の化合物を、参考例 9 と同様にして参考例 11 の化合物を得た。

参考例 10 2-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)酢酸 塩酸塩

参考例 11 2-[2-(3-フルオロアニリノ)チアゾール-4-イル]酢酸エチル

参考例 12 2-[2-(3-フルオロアニリノ)チアゾール-4-イル]酢酸 塩酸塩

【0042】

参考例 13

3-オキソ吉草酸エチル0.96gの酢酸4ml溶液に、ピリジニウム トリブロミド2.1gを加えた。室温で3時間攪拌した後、ジエチルエーテル、水を加え、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して粗ブロム体1.24gを得た。粗ブロム体1.24gのエタノール溶液にチオウレア0.5gを加えた。12時間加熱還流した後溶媒を濃縮し、エタノール-酢酸エチルで再結晶することにより2-(2-アミノ-5-メチルチアゾール-4-イル)酢酸エチル1.05gを得た。

【0043】

参考例4と同様にして参考例14の化合物を得た。

参考例 14 2-(2-アミノ-5-メチルチアゾール-4-イル)酢酸 塩酸塩

参考例 15

2-(5-スルファニル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)酢酸メチル0.8gのアセトニトリル16ml溶液に臭化ベンジル0.79g、炭酸セシウム1.5gを加えた。混合物を室温で30分攪拌後、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム/メタノール=50/1)で精製し2-(5-ベンジルスルファニル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)酢酸エチル0.79gを得た。

【0044】

参考例2と同様にして参考例17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49の化合物を、参考例4と同様にして参考例16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50の化合物を得た。

参考例 16 2-(5-ベンジルスルファニル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)酢酸
塩酸塩

参考例 17 2-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸エチル

参考例 18 2-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸 塩酸
塩

参考例 19 2-[1-(4-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸エチル

参考例 20 2-[1-(4-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸 塩酸塩

【0045】

参考例 21 2-[1-(3-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸エチル

参考例 22 2-[1-(3-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸 塩酸塩

参考例 23 2-[1-(2-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸エチル

参考例 24 2-[1-(2-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸 塩酸塩

参考例 25 2-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸エチル

参考例 26 2-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸 塩酸塩

参考例 27 2-[1-(4-ブロモベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸エチル

参考例 28 2-[1-(4-ブロモベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸 塩酸塩

参考例 29 2-[1-(4-ヨードベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸エチル

参考例 30 2-[1-(4-ヨードベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸 塩酸塩

【0046】

参考例 31 2-[1-(4-トリフルオロメチルベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸エチル

参考例 32 2-[1-(4-トリフルオロメチルベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸 塩酸塩

参考例 33 2-[1-(4-イソプロピルベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸エチル

参考例 34 2-[1-(4-イソプロピルベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸 塩酸塩

参考例 35 2-[1-(4-フェニルベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸エチル

参考例 36 2-[1-(4-フェニルベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸 塩酸塩

参考例 37 2-[1-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸エチル

参考例 38 2-[1-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸 塩酸塩

参考例 39 2-[1-(2-ピリジル)メチル-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸エチル

参考例 40 2-[1-(2-ピリジル)メチル-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸 塩酸塩

【0047】

参考例 41 2-[1-(2-メチル-2-プロペニル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸エチル

参考例 42 2-[1-(2-メチル-2-プロペニル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸 塩酸塩

参考例 43 2-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-4-イル)酢酸エチル

参考例 44 2-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-4-イル)酢酸 塩酸塩

参考例 45 2-[1-(2-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-4-イル]酢酸エチル

参考例 46 2-[1-(2-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-4-イル]酢酸 塩酸塩

参考例 47 2-[1-(3-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-4-イル]酢酸エチル

参考例 48 2-[1-(3-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-4-イル]酢酸 塩酸塩

参考例 49 2-[1-(4-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-4-イル]酢酸エチル

参考例 50 2-[1-(4-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-4-イル]酢酸 塩酸塩

【0048】

参考例 51

2-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)酢酸エチル0.66gのアセトニトリル10ml溶液に炭酸カリウム0.59g、ベンジルブロミド0.73gを加えた。混合物を2時間加熱還流後、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン/酢酸エチル=3/2)で精製し2-(2-ベンジル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)酢酸エチル(参考例51a)289mgと2-(1-ベンジル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)酢酸エチル(参考例51b)311mgを得た。

【0049】

参考例4と同様にして参考例52及び53の化合物を得た。

参考例 52 2-(2-ベンジル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)酢酸 塩酸塩

参考例 53 2-(1-ベンジル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)酢酸 塩酸塩

【0050】

参考例51と同様にして参考例54(a)及び54(b)の化合物を得た。

参考例 5 4 (a) 2-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル] 酢酸エチル

参考例 5 4 (b) 2-[2-(4-フルオロベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル] 酢酸エチル

【0051】

参考例 5 と同様にして参考例 5 5 及び 5 6 の化合物を得た。

参考例 5 5 2-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル] 酢酸

参考例 5 6 2-[2-(4-フルオロベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル] 酢酸

【0052】

参考例 5 1 と同様にして参考例 5 7 (a) 及び 5 7 (b) の化合物を得た。

参考例 5 7 (a) 2-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル] 酢酸エチル

参考例 5 7 (b) 2-[2-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル] 酢酸エチル

【0053】

参考例 5 と同様にして参考例 5 8 及び 5 9 の化合物を得た。

参考例 5 8 2-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル] 酢酸

参考例 5 9 2-[2-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル] 酢酸

【0054】

参考例 6 0

1-フェニル-2-メチル-1H-イミダゾール 3.67g にアセトニトリル 50ml、トリエチルアミン 6.50ml を加えた混合物に対し、アルゴン雰囲気下氷冷にて攪拌しながらクロロギ酸エチル 4.40ml を滴下した。2.5 時間後、反応混合物に水と酢酸エチルを加え有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム/メタノール=50/1)で精製し 2-(1-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)酢酸エチル 2.26g を得た。

【0055】

参考例 4 と同様にして参考例 6 1、6 3、6 5 の化合物を、参考例 6 0 と同様

にして参考例 6 2、6 4 の化合物を得た。

参考例 6 1 2-(1-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)酢酸 塩酸塩

参考例 6 2 2-[1-(4-ニトロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸エチル

参考例 6 3 2-[1-(4-ニトロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸 塩酸塩

参考例 6 4 2-[1-(2-フェニルエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸エチル

参考例 6 5 2-[1-(2-フェニルエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸 塩酸塩

【0056】

参考例 6 6

2,4-ジメチル-1H-イミダゾール3.69g、トリエチルアミン4.27g、及びアセトニトリル25mlの混合物に氷冷下、攪拌しながらアセチルクロリド3.00gを滴下した。反応混合物を室温で15分間攪拌し、不溶物を濾去後、溶媒を減圧留去した。残渣に4-フルオロベンジルブロミド7.11gとアセトニトリル30mlを加え、3.5時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残渣にエタノール-酢酸エチルを加え、析出した結晶を濾取、次いで酢酸エチルによる洗浄を行った。得られた結晶にクロロホルム100ml、0.5N水酸化ナトリウム水溶液40mlを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、1-(4-フルオロベンジル)-2,5-ジメチル-1H-イミダゾール3.40gを得た。

【0057】

参考例 6 0と同様にして参考例 6 7の化合物を、参考例 4と同様にして参考例 6 8の化合物を得た。

参考例 6 7 2-[1-(4-フルオロベンジル)-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸エチル

参考例 6 8 2-[1-(4-フルオロベンジル)-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸 塩酸塩

【0058】

参考例 6 9

2,4-ジメチル-1H-イミダゾール1.00gのジメチルホルムアミド10mlの溶液に、室温で攪拌しながらカリウム t-ブトキシド1.30gを加えた。混合物に4-フルオロベンジルブロミド2.20gを滴下し1時間攪拌した。不溶物を濾去後、溶媒を減圧

留去して残渣に酢酸エチルと水を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム/メタノール=50/1)で精製し、1-(4-フルオロベンジル)-2,4-ジメチル-1H-イミダゾール1.17gを得た。

【0059】

参考例60と同様にして参考例70の化合物を、参考例4と同様にして参考例71の化合物を得た。

参考例70 2-[1-(4-フルオロベンジル)-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸エチル

参考例71 2-[1-(4-フルオロベンジル)-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸塩酸塩

【0060】

参考例72

2-ベンジルオキシ-6-メチルピリジン3.11gのテトラヒドロフラン溶液50mlに-78℃にて、1.03M s-ブチルリチウム/シクロヘキサン16mlを滴下した。ついで-78℃にて炭酸ジエチル0.95mlを加えた後、ドライアイス-メタノール浴を除去し、室温に上昇するまで反応溶液を攪拌した。溶媒を留去し、残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン/酢酸エチル=10/1)で精製することにより2-(2-ベンジルオキシピリジン-6-イル)酢酸エチルを得た。

【0061】

参考例5と同様にして参考例73、75の化合物を、参考例72と同様にして参考例74の化合物を得た。

参考例73 2-(2-ベンジルオキシピリジン-6-イル)酢酸

参考例74 2-(2-t-ブトキシカルボニルアミノピリジン-6-イル)酢酸エチル

参考例75 2-(2-t-ブトキシカルボニルアミノピリジン-6-イル)酢酸

【0062】

参考例76

5,6,7,8-テトラヒドロキノリン3.11gのテトラヒドロフラン溶液15mlに-65℃以下にて、1.59M n-ブチルリチウム/ヘキサン15mlを滴下した。ついで-70℃にて炭酸ジエチル1.4mlを加えた後、ドライアイス-メタノール浴を除去し、室温に上昇するまで反応溶液を攪拌した。反応溶液に水、酢酸エチルを順次加えた。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製することにより8-(5,6,7,8テトラヒドロキノリン)カルボン酸エチルと5,6,7,8-テトラヒドロキノリンの混合物3.0gを得た。この混合物1.02gのエタノール溶液に室温にて1N水酸化ナトリウム水溶液5mlを加えた。反応溶液を室温にて12時間攪拌した後、反応液をジエチルエーテルで2回洗浄することにより、5,6,7,8-テトラヒドロキノリンを除去した。反応混合物に1N塩酸を加え、中和した後、溶媒を留去することにより8-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン)カルボン酸750mgを得た。

【0063】

参考例77

酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液の混合液に4-ニトロフェニルエチルアミン塩酸塩25.2gを加え、混合物を激しく攪拌した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣に2-プロパノール100mlおよび(R)-スチレンオキシド15.0gを順次加え、反応混合物を12時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム/メタノール=100/1→10/1)にて精製した。得られた残渣を再びシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン=1/5/trace)に供することにより、(R)-1-フェニル-2-[[2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミノ]エタノール8.05gを得た。

【0064】

参考例78

(R)-1-フェニル-2-[[2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミノ]エタノール8.02g、ジ-t-ブチルジ炭酸エステル6.30gのテトラヒドロフラン80ml溶液を12時間室温にて攪拌した。溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン/酢酸エチル=3/1)にて精製することにより、(R)-N-(2-ヒドロ

キシ-2-フェニルエチル)-N-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル10.8gを得た。

【0065】

参考例 79

(R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステルのエタノール200ml溶液に10%パラジウム-炭素1.03gを加え、常圧水素雰囲気下、室温にて2時間攪拌した。不溶物をセライトを用いて除去した後、濾液を減圧下濃縮することにより、(R)-N-[2-(4-アミノフェニル)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル9.54gを得た。

【0066】

参考例 80

(R)-マンデル酸7.62gのジメチルホルムアミド100ml溶液に4-ニトロフェニルアミン 塩酸塩10.15gと1-ヒドロキシベンゾトリアゾール7.11g、トリエチルアミン7.3ml、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩1.01gを加え、反応混合物を室温で18時間攪拌した。混合物に水、酢酸エチルを加え、有機層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、(R)-2-ヒドロキシ-N-[(2-(4-ニトロフェニル)エチル)-2-フェニルアセタミド]14.94gを得た。

【0067】

参考例 81

(R)-2-ヒドロキシ-N-[(2-(4-ニトロフェニル)エチル)-2-フェニルアセタミド]14.94gのテトラヒドロフラン80mlの溶液に10Mボラン-メチルスルフィド錯体15.4mlを加え、1.5時間加熱還流した。室温まで冷却し、メタノール20mlを加え1時間攪拌した後、さらに1N塩酸150mlを加え、1時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣に1N水酸化ナトリウム200mlと酢酸エチルを加え、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をエタノール100mlに溶解し、4N塩化水素-酢酸エチル溶液12.3mlを加えた。析出した結晶を濾過し、(R)-2-[(2-(4-ニトロフェニル)エチルアミン)-1-

フェニルエタノール 塩酸塩12.13gを得た。

【0068】

参考例 8 2

(R)-N-[2-(4-アミノフェニル)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル448mg、トリエチルアミン330mgのクロロホルム4ml溶液に2-ピリジンカルボニルクロリド146mgを加えた。反応溶液を室温にて2時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をクロロホルムで希釈した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することにより得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン/酢酸エチル=1/3)にて精製し、(R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[(2-ピリジンカルボニル)アミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル321mgを得た。

【0069】

参考例 8 2と同様にして参考例 8 3の化合物を得た。

参考例 8 3 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[(3-ピリジンカルボニル)アミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 8 4

(R)-N-[2-(4-アミノフェニル)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル377mgのテトラヒドロフラン10ml溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩203mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール143mg、8-キノリンカルボン酸202mgを順次加えた。反応溶液を、室温にて18.5時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルに希釈した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することにより得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン/酢酸エチル=2/1)にて精製し、(R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[(8-キノリンカルボニル)アミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル302mgを得た。

【0070】

参考例 8 4と同様にして参考例 8 5乃至139の化合物を得た。

参考例 85 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-(E)-N-[2-[4-[3-(2-ピリジル)アクリロイルアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 86 (R)-N-[2-[4-[(2-ベンゾチアゾール-2-イルアセチル)アミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 87 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-(イミダゾ[2,1-b]チアゾール-3-イル)アセチル]アミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 88 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-(2-メチルチアゾール-4-イル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 89 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-(1H-イミダゾール-2-イル)アセトアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 90 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[(2-1H-テトラゾール-5-イル)アセトアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 91 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-(5-スルファニル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 92 (R)-N-[2-[4-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-オキソアセチル]アミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 93 (R)-N-[2-[4-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 94 (R)-N-[2-[4-[2-(5-エトキシカルボニルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 95 (R)-N-[2-[4-[2-[(3-フルオロフェニルアミノ)チアゾール-4-イル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 96 (R)-N-[2-[4-[[2-(2-クロロピリジン-6-イル)アセチル]アミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 97 (R)-N-[2-[4-[[2-(2-ベンジルオキシピリジン-6-イル)アセチル]アミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 98 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-[1-(2-メチル-3-プロペニル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 99 (R)-N-[2-[4-[2-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-4-イル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 100 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(2-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-4-イル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

【0071】

参考例 101 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(3-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-4-イル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 102 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(4-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-4-イル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 103 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 104 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(4-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イ

ル]アセトアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 105 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(4-ブロモベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 106 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-[1-(4-ヨードベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 107 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-[1-(4-トリフルオロメチルベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 108 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-[1-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 109 (R)-N-[2-[4-[2-[3-(4-フルオロベンジル)-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 110 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(4-フルオロベンジル)-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

【0072】

参考例 111 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 112 (R)-N-[2-[4-[2-[2-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 113 (R)-N-[2-[4-[2-[2-(4-フルオロベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カル

バミン酸 t-ブチルエステル

参考例 1 1 4 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カル

バミン酸 t-ブチルエステル

参考例 1 1 5 (R)-N-[2-[4-[2-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 1 1 6 (R)-N-[2-[4-[2-(5-ベンジルスルファニル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 1 1 7 (R)-N-[2-[4-[2-(2-アセタミドチアゾール-4-イル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 1 1 8 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-(2-メタンスルフォンアミドチアゾール-4-イル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 1 1 9 (R)-N-[2-[4-[2-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 1 2 0 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-[1-(2-フェニルアミノチアゾール-4-イル)]アセトアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

【0073】

参考例 1 2 1 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-[1-(4-ニトロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 1 2 2 (R)-N-[2-[4-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)アセトアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 1 2 3 (R)-N-[2-[4-[(2-アミノチアゾール-4-イル)カルボキシアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 1 2 4 (R)-N-[2-[4-[2-(2-アミノ-5-メチルチアゾール-4-イル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 1 2 5 (R)-N-[2-[4-[2,2-ジメチル-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 1 2 6 (R)-N-[2-[4-[(2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール-4-イル)カルボキシアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 1 2 7 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[[2-(イミダゾ[2,1-b]チアゾール-6-イル)アセチル]アミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 1 2 8 (R)-N-[2-[4-[2-(2-ベンジル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 1 2 9 (R)-N-[2-[4-[2-(1-ベンジル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 1 3 0 (R)-N-[2-[4-[2-(3-ベンジル-2-チオキソチアゾール-4-イル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

【0074】

参考例 1 3 1 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[[5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)カルボニル]アミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 1 3 2 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-[(1-フェ

ニル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸
t-ブチルエステル

参考例 133 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-[1-(4-イ
ソプロピルベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]
カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 134 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-[1-(4-フ
ェニルベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]カル
バミン酸 t-ブチルエステル

参考例 135 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(2-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イ
ル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カル
バミン酸 t-ブチルエステル

参考例 136 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(3-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イ
ル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カル
バミン酸 t-ブチルエステル

参考例 137 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-イミダゾール-2
-イル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)
カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 138 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-[1-(2-ピ
リジル)メチル-1H-イミダゾール-2-イル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]カル
バミン酸 t-ブチルエステル

参考例 139 (R)-N-[2-[4-[2-[2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン-6-
イル]アセチル]アミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)
カルバミン酸 t-ブチルエステル

【0075】

参考例 140

(R)-N-[2-[4-[2-[2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン-6-イル]アセチ
ル]アミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸

t-ブチルエステル1.1gのメタノール10ml溶液に、4N塩化水素-酢酸エチル溶液2
0mlを加えた。反応溶液を室温にて2時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残渣

にトリエチルアミン5.2g、ジ-*t*-ブチルジ炭酸エステル2.2g、テトラヒドロフラン15ml、メタノール1mlを加え、13時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム/メタノール=100/1)にて精製することにより、(R)-N-[2-[4-[2-(2-アミノピリジン-6-イル)アセチル]アミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 *t*-ブチルエステル260mgを得た。

【0076】

参考例141

(R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-[1-(2-メチル-2-プロペニル)-1*H*-イミダゾール-2-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 *t*-ブチルエステル314mgをエタノール15mlに溶解し、10%パラジウム-炭素90mgを加え、常圧水素雰囲気下、5.5時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム/メタノール=30/1)で精製し、(R)-N-[(2-ヒドロキシ-2-フェニル)エチル]-N-[2-[4-[1-(2-メチルプロピル)-1*H*-イミダゾール-2-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 *t*-ブチルエステル230mgを得た。

【0077】

参考例142

(R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[(2-1*H*-イミダゾール-2-イル)アセチル]アミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 *t*-ブチルエステル403mgのアセトニトリル10ml溶液に室温にて、炭酸カリウム120mg、2-フルオロベンジルブロミド164mgを順次加えた。反応溶液を50℃にて12時間攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾去した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン/酢酸エチル=1/3)にて精製することにより、(R)-N-[2-[4-[2-[1-(2-フルオロベンジル)-1*H*-イミダゾール-2-イル]アセチル]アミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 *t*-ブチルエステル253mgを得た。

【0078】

参考例142と同様にして参考例143乃至162の化合物を得た。

参考例143 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(3-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例144 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(2,4-ジフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例145 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(2,6-ジフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例146 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセチル]アミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例147 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(2,5-ジフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例148 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例149 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-[1-(2,3,5-トリフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例150 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-[1-(2,4,5-トリフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセチル]アミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例151 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-[1-(3,4,5-トリフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセトアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

【0079】

参考例 152 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-[1-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 153 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[[2-[1-(3-エトキシベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセチル]アミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 154 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(2,6-ジクロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 155 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(4-シアノベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 156 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-[1-(キノリン-2-イル)メチル-1H-イミダゾール-2-イル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 157 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 158 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 159 (R)-N-[2-[4-[2-[1-(2,5-ジクロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 160 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-[1-(2,3,4-トリフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 161 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[[2-[1-(4-メ

トキシカルボニルベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]アセチル]アミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 162 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-[1-[4-(ピペリジン-1-カルボニル)ベンジル]-1H-イミダゾール-2-イル]アセチルアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

【0080】

参考例 163

(R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル1.87gとジイソプロピルエチルアミン1.05gのクロロホルム40mlの溶液に、氷冷下、ブromoアセチルブロミド1.07gのクロロホルム3mlの溶液を滴下した。反応混合物を、氷冷下、1時間攪拌後、1N塩酸、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム/メタノール=30:1)で精製し、(R)-N-[2-[4-(2-ブromoアセチルアミノ)フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル2.15gを得た。

【0081】

参考例 142と同様にして参考例 164乃至166の化合物を、参考例 77と同様にして参考例 167の化合物を得た。

参考例 164 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-(1-ピラゾリル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 165 (R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 166 (R)-N-[2-[4-[2-(2-アミノベンズイミダゾール-1-イル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例 167 (R)-2-[N-ベンジル-N-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミノ]-1-フェニルエタノール

【0082】

参考例 168

(R)-2-[N-ベンジル-N-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミノ]-1-フェニルエタノール13.4gのメタノール150ml溶液に鉄粉8.6g、2N塩酸40mlを加えた。反応混合物を2時間加熱還流した後、1N水酸化ナトリウムを加え、生じた不溶物をセライトを用いて濾去した。濾液を減圧下濃縮してメタノールを除去した。得られた水相をクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン/酢酸エチル=1/1)にて精製することにより、(R)-2-[N-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-N-ベンジルアミノ]-1-フェニルエタノール11.45gを得た。

【0083】

参考例84と同様にして参考例169乃至174の化合物を得た。

参考例169 (R)-4'-[2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド

参考例170 (R)-4'-[2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(3-ピリジル)酢酸アニリド

参考例171 (R)-4'-[2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(4-ピリジル)酢酸アニリド

参考例172 (R)-4'-[2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-(E)-3-(2-ピリジル)アクリル酸アニリド

参考例173 (R)-4'-[4-[2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]フェニル]-2-[1-(2-フェニルエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド

参考例174 (R)-4'-[4-[2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]フェニル]-2-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)酢酸アニリド

【0084】

参考例 175

(R)-2-[N-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-N-ベンジルアミノ]-1-フェニルエタノール502mgに2-(3-メチルピリジン-2-イル)酢酸エチル336mg、キシレン10mlを

加えた。反応混合物を9時間還流した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン/酢酸エチル=1/3)にて精製することにより、(R)-4'-[2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(3-メチルピリジン-2-イル)酢酸アニリド222mgを得た。

【0085】

参考例175と同様にして参考例176乃至180の化合物を得た。

参考例176 (R)-4'-[2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-ピラジニル)酢酸アニリド

参考例177 (R)-4'-[4-[2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]フェニル]-2-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イル)酢酸アニリド

参考例178 (R)-4'-[2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(4-メチル-2-ピリジル)酢酸アニリド

参考例179 (R)-4'-[2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(5-メチル-2-ピリジル)酢酸アニリド

参考例180 (R)-4'-[2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(6-メチル-2-ピリジル)酢酸アニリド

【0086】

参考例181

4-ニトロフェニルアセトン5.22gにベンジルアミン3.43g、トルエン50mlを加えた。反応溶液をディーンスターク装置をつけて脱水しながら、2時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をメタノール100ml、テトラヒドロフラン30mlに溶解し、この溶液に室温にて水素化ホウ素ナトリウム1.52gを加えた。反応溶液を同温にて2時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去し残渣に酢酸エチルおよび水を加えた。分液後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム/メタノール=100/1)にて精製することにより、N-ベンジル-N-[1-メチル-2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミン5.35gを得た。

【0087】

参考例 182

N-ベンジル-N-[1-メチル-2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミン6.34gに(R)-スチレンオキシドを加えた。反応混合物を油浴温度150℃にて2時間攪拌した。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=10/1)にて精製することにより、2-[ベンジル-N-[(R)-1-メチル-2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミノ]-(R)-1-フェニルエタノール(参考例182a)2.98gを黄色オイル状物質として2-[ベンジル-N-[(S)-1-メチル-2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミノ]-(R)-1-フェニルエタノール(参考例182b)2.69gを淡黄色結晶として得た。

【0088】

参考例168と同様にして参考例183及び184の化合物を、参考例175と同様にして参考例185乃至187の化合物を得た。

参考例183 2-[N-[2-(4-アミノフェニル)-(R)-1-メチルエチル]-N-ベンジルアミノ]-(R)-1-フェニルエタノール

参考例184 2-[N-[2-(4-アミノフェニル)-(S)-1-メチルエチル]-N-ベンジルアミノ]-(R)-1-フェニルエタノール

参考例185 4'-[(R)-2-[N-ベンジル-N-((R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]プロピル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド

参考例186 4'-[(S)-2-[N-ベンジル-N-((R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]プロピル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド

参考例187 4'-[(S)-2-[N-ベンジル-N-((R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]プロピル]-2-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イル)酢酸アニリド

【0089】

参考例 188

2-フルオロアセトフェノン0.96gのテトラヒドロフラン20mlの溶液に、ベンジルトリメチルアンモニウムトリブロミド2.65gを加えた。反応混合物を、室温下、30分攪拌後、不溶物を濾去し、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣を2-ブタノン40mlに溶解し、N-ベンジル-4-ニトロフェネチルアミン1.81gとジイソプロピ

ルエチルアミン0.92gを加え、反応混合物を1時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。得られた残差をメタノール40mlに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム0.34gを加え、反応混合物を、室温下、1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム)で精製して、2-[N-ベンジル-N-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミノ]-1-(2-フルオロフェニル)エタノール1.95gを得た。

【0090】

参考例188と同様にして参考例189及び190の化合物を、参考例168と同様にして参考例191乃至193の化合物を、参考例84と同様にして参考例194の化合物を、参考例175と同様にして参考例195及び196の化合物を得た。

参考例189 2-[N-ベンジル-N-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミノ]-1-(3-フルオロフェニル)エタノール

参考例190 2-[N-ベンジル-N-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミノ]-1-(4-フルオロフェニル)エタノール

参考例191 2-[N-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-N-ベンジルアミノ]-1-(2-フルオロフェニル)エタノール

参考例192 2-[N-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-N-ベンジルアミノ]-1-(3-フルオロフェニル)エタノール

参考例193 2-[N-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-N-ベンジルアミノ]-1-(4-フルオロフェニル)エタノール

参考例194 4'-[2-[N-ベンジル-N-[2-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]エチル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド

参考例195 4'-[2-[N-ベンジル-N-[2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]エチル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド

参考例196 4'-[2-[N-ベンジル-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエ

チル]アミノ]エチル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド

【0091】

参考例197

2-ピリジル酢酸メチル5.12g、4-アミノベンジルシアニド5.14g、キシレン50mlの反応混合物を24時間加熱還流した。溶媒を適量留去し、残渣にジエチルエーテルを加え、生じた結晶を濾取することにより4'-シアノメチル-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド5.65gを得た。

【0092】

参考例197と同様にして参考例198乃至201の化合物を得た。

参考例198 4'-シアノメチル-2-(2-ピリミジニル)酢酸アニリド

参考例199 4'-シアノメチル-2-(2-キノリル)酢酸アニリド

参考例200 4'-シアノメチル-2-(2,4-ジメチルピリジン-6-イル)酢酸アニリド

参考例201 2-[1-(4-クロロベンジル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-4'-シアノメチル酢酸アニリド

【0093】

参考例202

4'-シアノメチル-2-(4,6-ジメチル-2-ピリジル)酢酸アニリド640mgのテトラヒドロフラン15mlの溶液にラネーニッケルのエタノール懸濁液15mlを加え、さらに濃アンモニア水を加え、pHを約10に調整した。混合物を常圧水素雰囲気下12時間室温で攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧留去し、4'-(2-アミノエチル)-2-(4,6-ジメチル-2-ピリジル)酢酸アニリド640mgを得た。

【0094】

参考例203

4'-(2-アミノエチル)-2-(4,6-ジメチル-2-ピリジル)酢酸アニリド630mgのトルエン20mlの溶液にベンズアルデヒド0.27mlを加え、ディーンスターク装置を用いて3時間加熱還流した。反応混合物を濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣のメタノール30mlの溶液を0℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム63mgを加え、0℃で1時間攪拌した。反応混合物の溶媒のほぼ半量を減圧留去し、残渣に水

、酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で2度洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣のイソプロパノール50mlの溶液に、(R)-スチレンオキシド0.26mlを加え、12時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム/メタノール=100/3)で精製して、(R)-4'-[2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(4,6-ジメチル-2-ピリジル)酢酸アニリド920mgを得た。

【0095】

参考例84と同様にして参考例204乃至206の化合物を得た。

参考例204 N-[3-[4-[[2-(2-ピリジル)アセチル]アミノ]フェニル]プロピル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例205 N-[2-[4-[[2-(2-ピリジル)アセチル]アミノ]フェノキシ]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例206 N-[1,1-ジメチル-2-[4-[[2-(2-ピリジル)アセチル]アミノ]フェニルエチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

【0096】

参考例207

N-[3-[4-[[2-(2-ピリジル)アセチル]アミノ]フェニル]プロピル]カルバミン酸 t-ブチルエステル1.54gのメタノール10ml溶液に4N塩化水素-酢酸エチル溶液20mlを加えた。反応混合物を室温にて2時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をクロロホルムおよび1N水酸化ナトリウムの混合物に溶解した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を乾燥することにより4'-(3-アミノプロピル)-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド610mgを得た。

【0097】

参考例208

(R)-N-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル1.1gの1,2-ジクロロエタン20mlの溶液に、トリエチルアミン0.35gとクロロギ酸 4-ニトロフェニルエステル0.64gを加えた。反応混合物を、室温下、1時間攪拌後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をジメチ

ルホルムアミド15mlに溶解し、2-アミノピリジン0.31gを加えた。反応混合物を、室温下、4時間攪拌後、酢酸エチルと水を加えた。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム/メタノール=30/1)で精製して、(R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[3-(2-ピリジル)ウレイド]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル0.19gを得た。

【0098】

実施例 1

(R)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-N-[2-[4-[(2-ピリジンカルボニル)アミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル458mgのエタノール10ml溶液に4N塩化水素-酢酸エチル溶液10mlを加えた。反応溶液を室温にて3時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。得られた粗結晶をメタノール-エタノール-酢酸エチルで再結晶することにより(R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-ピリジンカルボン酸アニリド 2塩酸塩289mgを得た。

【0099】

実施例 1 と同様にして実施例 2 乃至 33 の化合物を得た。

実施例 2 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-3-ピリジンカルボン酸アニリド 2塩酸塩

実施例 3 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-8-キノリンカルボン酸アニリド 2塩酸塩

実施例 4 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-(E)-3-(2-ピリジル)アクリル酸アニリド 2塩酸塩

実施例 5 (R)-2-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 6 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(イミダゾ[2,1-b]チアゾール-3-イル)酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 7 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-メチルチアゾール-4-イル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 8 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(1H-イミダゾール-2-イル)酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 9 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(1H-テトラゾール-5-イル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 10 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(5-スルファニル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)酢酸アニリド 塩酸塩

【0100】

実施例 11 (R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-オキソ酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 12 (R)-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 13 (R)-2-(5-エトキシカルボニルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 14 (R)-2-[2-(3-フルオロフェニルアミノ)チアゾール-4-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 15 (R)-2-(2-クロロピリジン-6-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 16 (R)-2-(2-ベンジルオキシピリジン-6-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 17 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(2-メチル-3-プロペニル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 18 (R)-2-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-4-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 19 (R)-2-[1-(2-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-4-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 20 (R)-2-[1-(3-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-4-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

【0101】

実施例 21 (R)-2-[1-(4-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-4-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 22 (R)-2-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 23 (R)-2-[1-(4-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 24 (R)-2-[1-(4-ブromoベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 25 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(4-ヨードベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 26 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(4-トリフルオロメチルベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 27 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 28 (R)-2-[1-(4-フルオロベンジル)-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 29 (R)-2-[1-(4-フルオロベンジル)-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 30 (R)-2-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩

【0102】

実施例 31 (R)-2-[2-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 32 (R)-2-[2-(4-フルオロベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 33 (R)-2-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩

【0103】

実施例 34

(R)-N-[2-[4-[2-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アセチルアミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル 175mgのメタノール5mlの溶液に、4N塩化水素-酢酸エチル溶液4mlを加えた。混合物を室温で3時間攪拌した後、溶媒を濾過し、得られた粉末をエタノールで洗浄した。得られた粉末を乾燥して(R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)酢酸アニリド 2塩酸塩125mgを得た。

【0104】

実施例 34と同様にして実施例 35乃至40の化合物を得た。

実施例 35 (R)-2-(5-ベンジルスルファニル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 36 (R)-2-(2-アセタミドチアゾール-4-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 37 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-メタンスルフォンアミドチアゾール-4-イル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 38 (R)-2-(2-グアニジノチアゾール-4-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 39 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-フェニルアミノチアゾール-4-イル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 40 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(4-ニトロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 塩酸塩

【0105】

実施例 41

(R)-N-[2-[4-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)アセトアミノ]フェニル]エチル]

] -N-[(2-ヒドロキシ-2-フェニル)エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル690mg にメタノール30mlと4N塩化水素-酢酸エチル溶液15mlを加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(溶出液:水/メタノール=2/1)で精製し、(R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-4'-[2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩310mgを得た。

【0106】

実施例41と同様にして実施例42乃至57の化合物を得た。

実施例42 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-(2-アミノチアゾール-4-イル)カルボン酸アニリド 塩酸塩

実施例43 (R)-2-(2-アミノ-5-メチルチアゾール-4-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例44 (R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メチル-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]プロピオン酸アニリド 塩酸塩

実施例45 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-(2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール-4-イル)カルボン酸アニリド 2塩酸塩

実施例46 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(イミダゾ[2,1-b]チアゾール-6-イル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例47 (R)-2-(2-ベンジル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩

実施例48 (R)-2-(1-ベンジル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩

実施例49 (R)-2-(3-ベンジル-2-チオキソチアゾール-4-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩

実施例50 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)カルボン酸アニリド 2塩酸塩

【0107】

実施例51 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(1-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 5 2 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(4-イソプロピルベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 5 3 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(4-フェニルベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 5 4 (R)-2-[1-(2-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 5 5 (R)-2-[1-(3-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 5 6 (R)-2-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 5 7 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(2-ピリジル)メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 1 と同様にして実施例 5 8 の化合物を得た。

実施例 5 8 (R)-2-(2-アミノピリジン-6-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

【0108】

実施例 5 9

(R)-N-[2-[4-[[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-オキソアセチル]アミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステルのメタノール30ml溶液に室温にて水素化ホウ素ナトリウム130mgを加えた。反応混合物を室温にて3時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール5mlに溶解した反応溶液に4N塩化水素-酢酸エチル溶液10mlを加えた。反応溶液を室温にて8時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム/メタノール=5/1)にて精製した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(溶出液;水/メタノール=2/1)にて精製することにより(R)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシ-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩77mgを得た。

【0109】

実施例60

(R)-N-[2-[4-[2-(2-ベンジルオキシピリジン-6-イル)アセチル]アミノ]フェニル]エチル]-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル349mgにペンタメチルベンゼン478mg、トリフルオロ酢酸5mlを順次加えた。反応溶液を室温にて4時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水および炭酸カリウムを加え溶液を塩基性にした後、水相をクロロホルム-テトラヒドロフランの混合溶媒で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム/メタノール=10/1→5/1)にて精製した。得られた残渣のエタノール溶液に4N塩化水素-酢酸エチル溶液100 μ lを加え、溶媒を減圧下留去した。得られた粗結晶をエタノール-酢酸エチルで再結晶することにより(R)-2-(2-ベンジルオキシピリジン-6-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩65mgを得た。

【0110】

実施例1と同様にして実施例61乃至76、83乃至85の化合物を、実施例41と同様にして実施例77乃至82の化合物をそれぞれ得た。

実施例61 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-メチルプロピル-1H-イミダゾール-2-イル)酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例62 (R)-2-[1-(2-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例63 (R)-2-[1-(3-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例64 (R)-2-[1-(2,4-ジフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例65 (R)-2-[1-(2,6-ジフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例66 (R)-2-[1-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 67 (R)-2-[1-(2,5-ジフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 68 (R)-2-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 69 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(2,3,6-トリフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 70 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(2,4,5-トリフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩

【0111】

実施例 71 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(3,4,5-トリフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 72 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 73 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(3-ヨードベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 74 (R)-2-[1-(2,6-ジクロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 75 (R)-2-[1-(4-シアノベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 76 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(キノリン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 3塩酸塩

実施例 77 (R)-2-[1-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド

実施例 78 (R)-2-[1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド

実施例 79 (R)-2-[1-(2,5-ジクロロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 80 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(2,3,4-トリフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩

【0112】

実施例 81 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(4-メトキシカルボニルベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 82 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-[(ピペリジン-1-カルボニル)ベンジル]-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 83 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(1-ピラゾリル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例 84 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例 85 (R)-2-(2-アミノベンズイミダゾール-1-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

【0113】

実施例 86

4'-[2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド20.1gのメタノール400ml溶液に10%パラジウム-炭素5.96gを加えた。反応溶液を常圧水素雰囲気下6時間攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾去した後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣のメタノール溶液に4N塩化水素-酢酸エチル溶液10.8mlを加え、溶媒を減圧下留去した。得られた粗結晶をメタノール-エタノールで再結晶することにより、(R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド 塩酸塩を得た。

【0114】

実施例86と同様にして実施例87乃至90の化合物を得た。

実施例87 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(3-ピリジル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例88 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(4-ピリジル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例89 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-3-(2-ピリジル)プロピオン酸アニリド 塩酸塩

実施例90 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-[1-(2-フェニルエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]酢酸アニリド 2塩酸塩

【0115】

実施例91

(R)-2-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4'-[4-[2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]フェニル]酢酸アニリド240mgをエタノール30mlに溶解し、10%パラジウム-炭素170mgを加え、常圧水素雰囲気下、9時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去して残渣をエタノール-酢酸エチルで洗浄することにより、(R)-2-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 200mgを得た。

【0116】

実施例86と同様にして実施例92及び93の化合物を得た。

実施例92 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(3-メチルピリジン-2-イル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例93 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-ピラジニル)酢酸アニリド 塩酸塩

【0117】

実施例94

(R)-4'-[4-[2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]フェニル]-2-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イル)酢酸アニリド350mgをエタノール20mlに溶解し、10%パラジウム-炭素130mgを加え、常圧水素雰囲気下、1

7.5時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム/メタノール/濃アンモニア水=200/10/1)で精製した。得られた油状物質をメタノールに溶解し、4N塩化水素-酢酸エチル溶液280 μ lを加えた。混合物に活性炭を加えて濾過し、溶媒を減圧留去して(R)-2-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩200mgを得た。

【0118】

実施例91と同様にして実施例95及び97の化合物を、実施例94と同様にして実施例98及び100の化合物を、実施例86と同様にして実施例99、101乃至103の化合物をそれぞれ得た。

実施例95 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(4-メチル-2-ピリジル)酢酸アニリド

実施例96 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(5-メチル-2-ピリジル)酢酸アニリド

実施例97 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(6-メチル-2-ピリジル)酢酸アニリド

実施例98 4'-[(R)-2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]プロピル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例99 4'-[(S)-2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]プロピル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例100 2-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イル)-4'-[(S)-2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]プロピル]酢酸アニリド 塩酸塩

実施例101 4'-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(2-フルオロフェニル)エチル]アミノ]エチル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例102 4'-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-フルオロフェニル)エチル]アミノ]エチル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例103 4'-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミノ]エチル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド 塩酸塩

【0119】

実施例104

4'-シアノメチル-2-(2-ピリミジニル)酢酸アニリド805mgのテトラヒドロフラン30ml溶液にラネーニッケルの30mlエタノール溶液および濃アンモニア水3mlを加えた。反応溶液を常圧水素雰囲気下4時間攪拌した後、不溶物をセライトを用いて除去し、溶媒を留去した。得られた残渣に2-プロパノール10ml、(R)-スチレンオキシド300mg、メタノール2mlを順次加えた。反応混合物を10時間加熱還流した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製した。得られた残渣のメタノール溶液に4N塩化水素-酢酸エチル溶液150 μ lを加え、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をメタノール-エタノール-酢酸エチルで結晶化した後、エタノール-ジエチルエーテルにて再結晶することにより(R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-ピリミジニル)酢酸アニリド 塩酸塩160mgを得た。

【0120】

実施例104と同様にして実施例105乃至108の化合物を、実施例91と同様にして実施例109の化合物を得た。

実施例105 (R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-キノリル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例106 (R)-4'-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-クロロフェニル)エチル]アミノ]エチル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例107 4'-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジル)エチル]アミノ]エチル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド 塩酸塩

実施例108 (R)-2-[1-(4-クロロベンジル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド 2塩酸塩

実施例109 (R)-2-(4,6-ジメチル-2-ピリジル)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]酢酸アニリド

【0121】

実施例110

4'-(3-アミノプロピル)-2-(2-ピリジル)酢酸アニリドに2-プロパノール10ml、(R)-スチレンオキシド600mgを順次加えた。反応混合物を4時間加熱還流した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム/メタノール=30/1→10/1)にて精製した。得られた残渣のメタノール溶液に4N塩化水素-酢酸エチル溶液100 μ lを加え、溶媒を減圧下留去した。得られた粗結晶をエタノール-ジエチルエーテルにて再結晶することにより(R)-4'-[3-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]プロピル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド塩酸塩71mgを得た。

【0122】

実施例111

N-[2-[4-[[2-(2-ピリジル)アセチル]アミノ]フェノキシ]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル3.62gのメタノール30ml溶液に4N塩化水素-酢酸エチル溶液50mlを加えた。反応溶液を室温にて8時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液および炭酸カリウムを加え、pHを約12とした。得られた水相をクロロホルム、テトラヒドロフランの混合溶媒で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮することにより得られた残渣をメタノール40mlに溶解し、(R)-スチレンオキシド1.02gを加えた。反応溶液を26時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム/メタノール=30/1→10/1)で精製後、メタノールに溶解し、4N塩化水素-酢酸エチル溶液0.59mlを加え、溶媒を減圧下留去した。得られた粗結晶をメタノール-エタノールから再結晶することにより、(R)-4'-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エトキシ]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド 塩酸塩320mgを得た。

【0123】

実施例112

N-[1,1-ジメチル-2-[4-[[2-(2-ピリジル)アセチル]アミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル490mgのメタノール10ml溶液に4N塩化水素-酢酸エチル溶液30mlを加えた。反応溶液を室温にて8時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液および炭酸カリウムを加え、pHを

約12とした。得られた水相をクロロホルム、テトラヒドロフランの混合溶媒で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮することにより得られた残渣を2-プロパノール2ml、メタノール2mlに溶解し、(R)-スチレンオキシド120mgを加えた。反応溶液を24時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム/メタノール=30/1→5/1)で精製後、メタノールに溶解し、4N塩化水素-酢酸エチル溶液0.1mlを加え、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム/メタノール=5/1)および逆相カラムクロマトグラフィー(溶出液;水/メタノール=2/1→1/1)にて精製することにより、(R)-4'-[2,2-ジメチル-2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]-2-(2-ピリジル)酢酸アニリド 塩酸塩35mgを得た。

【0124】

実施例1と同様にして実施例113の化合物を得た。

実施例113 (R)-1-[4-[2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]フェニル]-3-(2-ピリジル)尿素 2塩酸塩

【0125】

以下、表1～13に参考例化合物の物理化学的性状を、表14～25に実施例化合物の物理化学的性状をそれぞれ示す。

表中の記号は以下の意味を表す。

R e x. : 参考例番号

E x. : 実施例番号

D A T A : 物理化学的性状

NMR : 核磁気共鳴スペクトル (TMS 内部標準; 特記しない限り、溶媒はDMS 0-d₆を用いた。)

m p : 融点

d e c : 分解

M S (m/z) : 質量分析値 (m/z)

【0126】

【表1】

Rex.	D A T A
1	NMR (CDCl ₃) δ: 1.28(3H,t,J=7.2Hz), 3.88(2H,s), 4.21(2H,q,J=7.2Hz), 7.56-7.71(1H,m), 8.53-8.56(1H,m), 8.60-8.62(1H,m)
2	NMR (CDCl ₃) δ: 1.22(3H,t,J=7.1Hz), 3.95(2H,s), 4.12(2H,q,J=7.1Hz), 5.39(2H,s), 7.00(2H,d,J=8.7Hz), 7.17-7.30(5H,m), 7.78(1H,dd,J=7.1, 2.0Hz)
3	NMR δ: 1.22(3H,t,J=6.9Hz), 4.16(2H,q,J=6.9Hz), 4.26(2H,s), 7.62(2H,s)
4	NMR δ: 4.16(2H,s), 7.61(2H,s)
5	NMR (CDCl ₃) δ: 3.89(2H,s), 7.20-7.32(2H,m), 7.63-7.71(1H,m), 11.03(1H,brs)
6	NMR δ: 2.11(3H,s), 3.58(2H,s), 6.91(1H,s), 11.90-12.50(2H,m)
7	NMR δ: 3.56(2H,s), 5.48(2H,s), 7.13(2H,d,J=6.9Hz), 7.24-7.39(3H,m), 12.90(1H,s)
8	NMR δ: 1.46(6H,s), 6.64(1H,s), 9.00(1H,brs)
9	NMR (CDCl ₃) δ: 3.70(2H,s), 3.73(3H,s), 6.81(1H,s)
10	NMR δ: 3.66(2H,s), 7.11(1H,s), 8.28(4H,brs), 12.46(1H,brs)
11	NMR (CDCl ₃) δ: 1.34(3H,t,J=7.2Hz), 3.77(2H,s), 4.28(2H,q,J=7.2Hz), 6.59(1H,s), 6.98-7.22(3H,m), 7.39-7.49(1H,m)
12	NMR δ: 3.58(2H,s), 6.72(1H,s), 6.73-6.79(1H,m), 7.22-7.37(2H,m), 7.64-7.71(1H,m), 10.59(1H,brs)
13	NMR (CDCl ₃) δ: 1.21(3H,t,J=7.2Hz), 2.16(3H,s), 3.67(2H,s), 4.11(2H,q,J=7.2Hz)
14	NMR δ: 2.16(3H,s), 3.60(2H,s), 9.16(2H,brs)
15	NMR (CDCl ₃) δ: 3.78(3H,s), 3.91(2H,s), 4.34(2H,s), 7.20-7.39(5H,m)
16	NMR δ: 3.74(2H,s), 4.33(2H,s), 7.20-7.39(5H,m)
17	NMR (CDCl ₃) δ: 1.23(3H,t,J=7.2Hz), 3.75(2H,s), 4.13(2H,q,J=7.2Hz), 5.10(2H,s), 6.84(1H,d,J=1.2Hz), 7.00-7.12(5H,m)
18	NMR δ: 4.33(2H,s), 5.43(2H,s), 7.21-7.27(2H,m), 7.42-7.47(2H,m), 7.68-7.69(2H,m)
19	NMR (CDCl ₃) δ: 1.23(3H,t,J=7.3Hz), 3.73(2H,s), 4.12(2H,q,J=7.3Hz), 5.11(2H,s), 6.84(1H,d,J=1.4Hz), 7.02-7.06(3H,m), 7.30-7.34(2H,m)
20	NMR δ: 4.32(2H,s), 5.45(2H,s), 7.39(2H,d,J=8.8Hz), 7.46(2H,d,J=8.8Hz), 7.70(2H,s), 14.00(1H,brs)
21	NMR (CDCl ₃) δ: 1.23(3H,t,J=7.1Hz), 3.74(2H,s), 4.12(2H,q,J=7.1Hz), 5.12(2H,s), 6.87(1H,d,J=1.4Hz), 6.96-6.99(1H,m), 7.04(1H,d,J=1.4Hz), 7.08(1H,brs), 7.25-7.31(2H,m)
22	NMR δ: 4.35(2H,s), 5.46(2H,s), 7.32-7.35(1H,m), 7.43-7.44(2H,m), 7.48(1H,brs), 7.70(1H,d,J=1.8Hz), 7.72(1H,d,J=1.8Hz)
23	NMR (CDCl ₃) δ: 1.22(3H,t,J=7.1Hz), 3.77(2H,s), 4.06(2H,q,J=7.1Hz), 5.23(2H,s), 6.78(1H,dd,J=7.5, 1.5Hz), 6.86(1H,d,J=1.5Hz), 7.05(1H,d,J=1.5Hz), 7.19-7.30(2H,m), 7.41(1H,dd,J=7.5, 1.5Hz)
24	NMR δ: 4.32(2H,s), 5.55(2H,s), 7.15-7.73(6H,m)

[0127]

【表2】

Rex.	D A T A
25	NMR (CDCl ₃) δ: 1.24(3H,t,J=7.1Hz), 3.74(2H,s), 4.15(2H,q,J=7.1Hz), 5.10(2H,s), 6.85(1H,d,J=1.5Hz), 6.94(1H,dd,J=8.4, 2.1Hz), 7.04(1H,d,J=1.5Hz), 7.20(1H,d,J=2.1Hz), 7.42(1H,d,J=8.4Hz)
26	NMR δ: 4.38(2H,s), 5.48(2H,s), 7.39(1H,dd,J=8.4, 1.8Hz), 7.67-7.72(3H,m), 7.76(1H,d,J=2.4Hz)
27	NMR (CDCl ₃) δ: 1.13(3H,t,J=6.7Hz), 4.01(2H,q,J=6.7Hz), 4.42(2H,s), 5.46(2H,s), 7.31(2H,d,J=8.4Hz), 7.60(2H,d,J=8.4Hz), 7.73(1H,d,J=1.5Hz), 7.77(1H,d,J=1.5Hz)
28	NMR δ: 4.31(2H,s), 5.43(2H,s), 7.32(2H,d,J=8.4Hz), 7.61(2H,d,J=8.4Hz), 7.70(2H,s)
29	NMR (CDCl ₃) δ: 1.23(3H,t,J=6.9Hz), 3.73(2H,s), 4.12(2H,q,J=6.9Hz), 5.08(2H,s), 6.83-6.86(3H,m), 7.02(1H,d,J=1.5Hz), 7.67(2H,d,J=8.4Hz)
30	NMR δ: 4.31(2H,s), 5.41(2H,s), 7.16(2H,d,J=8.3Hz), 7.55-7.61(2H,m), 7.76(2H,d,J=8.3Hz)
31	NMR (CDCl ₃) δ: 1.22(3H,t,J=7.0Hz), 3.74(2H,s), 4.10(2H,q,J=7.0Hz), 5.21(2H,s), 6.86(1H,d,J=1.4Hz), 7.05(1H,d,J=1.4Hz), 7.20(2H,d,J=9.5Hz), 7.60(2H,d,J=9.5Hz)
32	NMR δ: 4.32(2H,s), 5.57(2H,s), 7.54(2H,d,J=8.0Hz), 7.70-7.75(2H,m), 7.77(2H,d,J=8.0Hz)
33	NMR (CDCl ₃) δ: 1.20-1.26(9H,m), 2.89(1H,sep,J=7.2Hz), 3.75(2H,s), 4.11(2H,q,J=6.9Hz), 5.09(2H,s), 6.86(1H,d,J=1.2Hz), 7.02(2H,d,J=7.2Hz), 7.19(2H,d,J=7.2Hz), 7.26(1H,d,J=1.2Hz)
34	NMR δ: 1.18(6H,d,J=6.6Hz), 2.88(1H,sep,6.6Hz), 4.32(2H,s), 5.38(2H,s), 7.27(2H,s), 7.66-7.68(4H,m)
35	NMR (CDCl ₃) δ: 1.17(3H,t,J=7.2Hz), 3.43(2H,s), 4.03(2H,q,J=7.2Hz), 4.99(2H,s), 6.70(1H,d,J=1.2Hz), 6.94(1H,d,J=1.2Hz), 7.03-7.44(9H,m)
36	NMR δ: 3.91(2H,s), 5.38(2H,s), 7.21(1H,d,J=7.2Hz), 7.29-7.50(9H,m), 7.59(1H,d,J=1.5Hz)
37	NMR (CDCl ₃) δ: 1.20(3H,t,7.3Hz), 3.76(2H,s), 4.09(2H,q,J=7.3Hz), 5.29(2H,s), 6.92(1H,d,J=1.4Hz), 7.05(1H,d,J=1.4Hz), 7.21-7.26(1H,m), 7.46-7.52(3H,m), 7.75-7.85(3H,m)
38	NMR δ: 4.37(2H,s), 5.61(2H,s), 7.45-7.50(1H,m), 7.52-7.60(2H,m), 7.70-7.76(2H,m), 7.80-7.90(4H,m)
39	NMR (CDCl ₃) δ: 1.22(3H,t,J=7.1Hz), 3.82(2H,s), 4.11(2H,q,J=7.1Hz), 5.26(2H,s), 6.93(1H,d,J=7.8Hz), 6.96(1H,d,J=1.4Hz), 7.05(1H,d,J=1.4Hz), 7.23(1H,dd,J=6.8, 5.0Hz), 7.66(1H,td,J=7.8, 1.9Hz), 8.58(1H,d,J=5.0Hz)
40	NMR δ: 4.35(2H,s), 5.70(2H,s), 7.53(1H,dd,J=7.5, 4.8Hz), 7.58(1H,d,J=7.5Hz), 7.71(1H,d,J=1.9Hz), 7.82(1H,d,J=1.9Hz), 8.03(1H,td,J=4.8, 1.9Hz), 8.61(1H,d,J=4.2Hz)
41	NMR (CDCl ₃) δ: 1.26(3H,dt,J=7.3, 1.4Hz), 1.70(3H,s), 3.77(2H,d,J=1.3Hz), 4.13(2H,dq,J=7.3, 1.4Hz), 4.45(2H,s), 4.64(1H,s), 4.90-4.95(1H,m), 6.85-7.28(2H,m)

【0128】

【表3】

Rex.	D A T A
42	NMR δ : 1.66(3H,s), 4.21(2H,s), 4.73(1H,s), 4.81(2H,s), 4.99(1H,s), 7.66(1H,d,J=1.8Hz), 7.71(1H,d,J=1.8Hz)
43	NMR (CDCl ₃) δ : 1.26(3H,t,J=7.2Hz), 3.63(2H,d,J=0.6Hz), 4.17(2H,q,J=7.2Hz), 5.07(2H,s), 6.87(1H,d,J=1.1Hz), 7.15-7.18(2H,m), 7.31-7.37(3H,m), 7.46(1H,d,J=1.1Hz)
44	NMR δ : 3.78(2H,s), 5.42(2H,s), 7.38-7.44(6H,m), 7.58(1H,brs), 9.26(1H,brs)
45	NMR (CDCl ₃) δ : 1.26(3H,t,J=7.2Hz), 3.64(2H,d,J=0.6Hz), 4.17(2H,q,J=7.2Hz), 5.18(2H,s), 6.91(1H,s), 6.99(1H,dd,J=8.4, 2.0Hz), 7.21-7.31(2H,m), 7.41(1H,dd,J=8.4, 2.0Hz), 7.49(1H,d,J=1.5Hz)
46	NMR δ : 3.79(2H,s), 5.43(2H,s), 7.42-7.58(6H,m), 9.26(1H,brs)
47	NMR (CDCl ₃) δ : 1.26(3H,t,J=7.1Hz), 3.64(2H,d,J=0.6Hz), 4.17(2H,q,J=7.1Hz), 5.05(2H,s), 6.87(1H,s), 7.02-7.05(1H,m), 7.15(1H,d,J=0.9Hz), 7.28-7.30(2H,m), 7.47(1H,d,J=0.9Hz)
48	NMR δ : 3.78(2H,s), 5.54(2H,s), 7.39-7.47(4H,m), 7.58(1H,brs), 7.61(1H,brs), 9.27(1H,brs)
49	NMR (CDCl ₃) δ : 1.26(3H,t,J=7.1Hz), 3.63(2H,s), 4.17(2H,q,J=7.1Hz), 5.04(2H,s), 6.69(1H,s), 7.08(1H,s), 7.11(1H,s), 7.31(1H,t,J=2.3Hz), 7.34(1H,t,J=2.3Hz), 7.45(1H,d,J=1.2Hz)
50	NMR δ : 3.78(2H,s), 5.41(2H,s), 7.45-7.52(5H,m), 7.58(1H,brs), 9.20(1H,brs)
51a	NMR (CDCl ₃) δ : 1.22(3H,t,J=7.2Hz), 3.78(2H,s), 4.12(2H,q,J=7.2Hz), 5.37(2H,s), 7.15-7.21(2H,m), 7.28-7.39(3H,m), 7.90(1H,s)
51b	NMR (CDCl ₃) δ : 1.26(3H,t,J=7.2Hz), 3.81(2H,s), 4.20(2H,q,J=7.2Hz), 5.30(2H,s), 7.23-7.29(2H,m), 7.34-7.39(3H,m), 7.96(1H,s)
52	NMR δ : 4.04(3H,s), 5.41(2H,s), 7.24-7.38(5H,m), 8.49(1H,s)
53	NMR δ : 3.62(3H,s), 5.37(2H,s), 7.25-7.41(5H,m), 8.65(1H,s)
54a	NMR (CDCl ₃) δ : 1.25(3H,t,J=7.2Hz), 3.85(2H,s), 4.16(2H,q,J=7.2Hz), 5.59(2H,s), 7.07(2H,t,J=8.4Hz), 7.20-7.27(2H,m)
54b	NMR (CDCl ₃) δ : 1.25(3H,t,J=7.2Hz), 3.95(2H,s), 4.19(2H,q,J=7.2Hz), 5.72(2H,s), 7.06(2H,t,J=8.4Hz), 7.35-7.39(2H,m)
55	NMR δ : 4.19(2H,s), 5.63(2H,s), 7.10-7.50(4H,m), 13.10(1H,brs)
56	NMR δ : 3.93(2H,s), 5.91(2H,s), 7.23(2H,t,J=8.7Hz), 7.43-7.47(2H,m), 12.79(2H,brs)
57a	NMR (CDCl ₃) δ : 1.26(3H,t,J=7.0Hz), 3.89(2H,s), 4.17(2H,q,J=7.0Hz), 5.57(2H,s), 7.00-7.10(1H,m), 7.35-7.47(2H,m)
57b	NMR (CDCl ₃) δ : 1.26(3H,t,J=7.0Hz), 3.96(2H,s), 4.20(2H,q,J=7.0Hz), 5.71(2H,s), 7.20-7.22(1H,m), 7.44-7.48(2H,m)
58	NMR δ : 4.23(2H,s), 5.66(2H,s), 7.32-7.35(1H,m), 7.64-7.67(2H,m), 7.70(2H,s), 13.14(1H,brs)

[0129]

【表4】

Rex.	D A T A
59	NMR δ : 3.95(2H,s), 5.97(2H,s), 7.33-7.39(1H,m), 7.66-7.71(2H,m), 12.81(1H,brs)
60	NMR (CDCl ₃) δ : 1.19(3H,t,J=7.3Hz), 3.75(2H,s), 4.12(2H,q,J=7.3Hz), 7.06(1H,d,J=1.5Hz), 7.12(1H,d,J=1.5Hz), 7.32-7.52(5H,m)
61	NMR δ : 4.16(2H,s), 7.55-7.70(5H,m), 7.88-7.91(1H,m), 7.98-8.00(1H,m)
62	NMR (CDCl ₃) δ : 1.23(3H,t,J=6.8Hz), 3.75(2H,s), 4.12(2H,q,J=6.8Hz), 5.28(2H,s), 6.87(1H,d,J=1.2Hz), 7.08(1H,d,J=1.2Hz), 7.26(2H,d,J=8.4Hz), 8.22(2H,d,J=8.4Hz)
63	NMR δ : 4.32(2H,s), 5.64(2H,s), 7.58(2H,d,J=8.9Hz), 7.73-7.78(2H,m), 8.25(2H,d,J=8.9Hz), 14.00(1H,brs)
64	NMR (CDCl ₃) δ : 1.25(3H,t,J=6.9Hz), 3.02(2H,t,J=6.9Hz), 3.51(2H,s), 4.09-4.19(4H,m), 6.81(1H,d,J=1.5Hz), 6.96(1H,d,J=1.5Hz), 7.03-7.32(5H,m)
65	NMR δ : 3.08(2H,t,J=7.5Hz), 4.14(2H,s), 4.44(2H,t,J=7.5Hz), 7.20-7.35(5H,m), 7.64(1H,d,J=1.5Hz), 7.68(1H,d,J=1.5Hz)
66	NMR (CDCl ₃) δ : 2.09(3H,s), 2.30(3H,s), 4.99(2H,s), 6.72(1H,s), 6.88-7.04(4H,m)
67	NMR (CDCl ₃) δ : 1.21(3H,t,J=6.9Hz), 2.09(3H,d,J=0.6Hz), 3.69(2H,s), 4.08(2H,q,J=6.9Hz), 5.09(2H,s), 6.80(1H,d,J=0.6Hz), 6.86-7.04(4H,m)
68	NMR δ : 2.12(3H,s), 4.31(2H,s), 5.45(2H,s), 7.18-7.28(4H,m), 7.50(1H,s)
69	NMR (CDCl ₃) δ : 2.18(3H,d,J=2.0Hz), 2.30(3H,s), 4.94(2H,s), 6.51(1H,d,J=1.5Hz), 6.88-7.04(4H,m)
70	NMR (CDCl ₃) δ : 1.23(3H,t,J=7.2Hz), 2.19(3H,d,J=0.6Hz), 3.71(2H,s), 4.12(2H,q,J=7.2Hz), 5.03(2H,s), 6.54(1H,d,J=0.6Hz), 7.00-7.12(4H,m)
71	NMR δ : 2.24(3H,s), 4.27(2H,s), 5.35(2H,s), 7.21-7.45(5H,m)
72	NMR (CDCl ₃) δ : 1.26(3H,t,J=6.8Hz), 3.87(2H,s), 4.18(2H,q,J=6.8Hz), 5.36(2H,s), 6.73(1H,d,J=6.8Hz), 6.85(1H,d,J=6.8Hz), 7.20-7.65(6H,m)
73	NMR (CDCl ₃) δ : 3.41(2H,s), 5.40(2H,s), 6.70-7.00(2H,s), 7.20-7.70(6H,m)
74	NMR (CDCl ₃) δ : 1.25(3H,t,J=7.2Hz), 1.48(9H,s), 3.69(2H,s), 4.17(2H,q,J=7.2Hz), 6.93(1H,d,J=7.9Hz), 7.58-7.65(1H,m), 7.82(1H,d,J=8.3Hz)
75	NMR (CDCl ₃) δ : 1.51(9H,s), 3.68(2H,s), 6.80-7.00(1H,s), 7.50-7.90(2H,m)
76	NMR (CDCl ₃) δ : 1.30-2.20(4H,s), 2.60-3.10(2H,s), 3.70-4.00(1H,m), 7.00-8.00(2H,s), 8.20-8.60(1H,m)
77	NMR (CDCl ₃) δ : 2.75(1H,dd,J=12.4, 8.8Hz), 2.85-3.04(5H,m), 4.70(1H,dd,J=8.8, 3.7Hz), 7.24-7.40(7H,m), 8.10-8.20(2H,m)
78	NMR (CDCl ₃) δ : 1.44(9H,s), 2.75-3.10(2H,m), 3.20-3.70(4H,m), 4.93(1H,br), 7.25-7.40(7H,m), 8.14(2H,d,J=8.4Hz)
79	NMR (CDCl ₃) δ : 1.47(9H,s), 2.55-2.80(2H,m), 3.20-3.40(2H,m), 3.45-3.65(2H,m), 4.87(1H,m), 6.57-6.65(2H,m), 6.83-7.04(2H,m), 7.25-7.40(5H,m)
80	NMR (CDCl ₃) δ : 2.87(2H,dt,J=6.6, 2.4Hz), 3.44-3.65(3H,m), 4.97(1H,s), 6.27(1H,brs), 7.16(2H,d,J=8.9Hz), 7.29-7.37(5H,m), 8.05(2H,d,J=8.9Hz)

【0130】

【表5】

Rex.	D A T A
81	NMR δ : 3.04(1H,dd,J=12.3, 10.2Hz), 3.16-3.29(5H,m), 5.10(1H,brd,J=9.9Hz), 6.21(1H,brd,J=3.6Hz), 7.29-7.37(1H,m), 7.39-7.41(4H,m), 7.57(2H,d,J=8.6Hz), 8.21(2H,d,J=8.6Hz), 9.15(1H,brs).
82	NMR (CDCl ₃) δ : 1.47(9H,s), 2.62-2.93(2H,m), 3.14-3.58(4H,m), 4.35(1H,brs), 4.90(1H,br), 7.06-7.40(7H,m), 7.45-7.50(1H,m), 7.67-7.72(2H,m), 7.90(1H,dt,J=2.0, 8.0Hz), 8.25-8.31(1H,m), 8.58-8.63(1H,m), 9.98(1H,brs)
83	NMR (CDCl ₃) δ : 1.47(9H,s), 2.60-2.90(2H,m), 3.15-3.70(4H,m), 4.32(1H,brs), 4.85-4.94(1H,m), 7.05-7.46(8H,m), 7.55-7.61(2H,m), 8.16-8.23(1H,m), 8.75(1H,br), 9.05(1H,br)
84	NMR (CDCl ₃) δ : 1.49(9H,s), 2.64-2.90(2H,m), 3.16-3.60(4H,m), 4.38(1H,brs), 4.91(1H,br), 7.10-7.42(7H,m), 7.55(1H,dd,J=8.0, 4.4Hz), 7.74(1H,t,J=8.0Hz), 7.77-7.84(2H,m), 8.01(1H,d,J=8.0, 1.2Hz), 8.34(1H,d,J=8.4, 1.6Hz), 8.96(1H,d,J=7.6, 1.6Hz), 9.02(1H,d,J=4.4, 2.0Hz), 13.61(1H,brs)
85	NMR (CDCl ₃) δ : 1.47(9H,s), 2.60-2.90(2H,m), 3.20-3.55(4H,m), 4.35(1H,brs), 4.90(1H,br), 7.06-7.18(3H,m), 7.23-7.56(9H,m), 7.66-7.77(2H,m), 8.62(1H,d,J=4.0Hz)
86	NMR (CDCl ₃) δ : 1.47(9H,s), 2.60-2.85(2H,m), 3.15-3.55(4H,m), 4.31(1H,brs), 4.88(1H,br), 7.01-7.20(2H,m), 7.22-7.56(9H,m), 7.90(1H,d,J=8.0Hz), 8.05(1H,d,J=8.0Hz), 9.54(1H,brs)
87	NMR (CDCl ₃) δ : 1.45(9H,s), 2.60-2.85(2H,m), 3.10-3.50(4H,m), 3.80(2H,s), 4.40(1H,brs), 4.80-4.90(1H,m), 6.71(1H,s), 6.97-7.14(2H,m), 7.22-7.49(8H,m), 8.01(1H,s), 8.48(1H,brs)
88	NMR (CDCl ₃) δ : 1.34(9H,s), 2.89(3H,s), 3.06-3.36(6H,m), 3.73(2H,s), 4.72(1H,s), 7.06-7.57(10H,m), 10.10(1H,s)
89	NMR (CDCl ₃) δ : 1.46(9H,s), 2.52-2.80(2H,m), 3.10-3.60(4H,m), 3.89(2H,s), 4.85-4.95(1H,m), 6.95-7.40(9H,m), 7.49(2H,d,J=8.4Hz), 10.16(1H,brs)
90	NMR (CDCl ₃) δ : 1.45(9H,s), 2.50-3.50(6H,m), 4.23(2H,s), 4.65-4.75(1H,m), 7.07(2H,d,J=8.0Hz), 7.20-7.80(7H,m), 9.26(1H,brs)
91	NMR (CDCl ₃) δ : 1.46(9H,s), 2.56-3.40(6H,m), 3.73(2H,s), 4.75-4.91(1H,m), 7.00-7.47(9H,m), 9.15(1H,brs), 12.61(1H,brs)
92	NMR (CDCl ₃) δ : 1.47(9H,s), 2.60-2.90(2H,m), 3.15-3.60(4H,m), 4.27(1H,brs), 4.91(1H,br), 5.31(2H,brs), 7.00-7.50(7H,m), 7.60(2H,d,J=8.0Hz), 8.80(1H,s), 9.12(1H,brs)
93	NMR (CDCl ₃) δ : 1.45(9H,s), 2.60-2.75(2H,m), 3.10-3.55(4H,m), 3.81(2H,s), 4.81-4.87(1H,m), 6.40-6.55(2H,m), 7.03(2H,d,J=7.3Hz), 7.22-7.45(7H,m), 9.26(1H,s)
94	NMR (CDCl ₃) δ : 1.44(3H,t,J=7.1Hz), 1.47(9H,s), 2.65-2.80(2H,m), 3.15-3.50(4H,m), 4.04(2H,s), 4.43(2H,q,J=7.1Hz), 4.83-4.90(1H,m), 7.02-7.15(2H,m), 7.30-7.35(5H,m), 7.45(2H,d,J=8.3Hz), 9.21(1H,s)
95	NMR (CDCl ₃) δ : 1.45(9H,s), 2.60-2.75(2H,m), 3.10-3.50(4H,m), 3.64(2H,s), 4.82-4.91(1H,m), 6.43(1H,s), 6.70-7.44(13H,m), 9.14(1H,brs)

【0131】

【表6】

Rex.	D A T A
96	NMR (CDCl ₃) δ : 1.46(9H,s), 2.60-2.80(2H,m), 3.15-3.55(4H,m), 3.82(2H,s), 4.35(1H,brs), 4.88(1H,br), 6.97-7.16(2H,m), 7.22-7.38(7H,m), 7.42-7.48(2H,m), 7.66(1H,t,J=8.0Hz), 9.18(1H,brs)
97	NMR (CDCl ₃) δ : 1.46(9H,s), 2.60-2.85(2H,m), 3.15-3.55(4H,m), 3.77(2H,s), 4.33(1H,brs), 4.87(1H,br), 5.64(2H,s), 6.77(1H,d,J=8.4Hz), 6.89(1H,d,J=7.2Hz), 6.94-7.12(2H,m), 7.21-7.41(10H,m), 7.43-7.48(2H,m), 7.59(1H,dd,J=8.4, 7.2Hz), 9.05(1H,brs)
98	NMR (CDCl ₃) δ : 1.47(9H,s), 1.71(3H,s), 2.60-2.80(2H,m), 3.20-3.60(4H,m), 3.73(2H,s), 4.47(2H,s), 4.56(1H,s), 4.85-4.92(1H,m), 4.94(1H,s), 6.88(1H,s), 7.00-7.20(3H,m), 7.35-7.40(4H,m), 7.48(2H,d,J=8.3Hz), 10.33(1H,brs)
99	NMR (CDCl ₃) δ : 1.47(9H,s), 2.69(2H,brs), 3.11-3.43(4H,m), 3.61(2H,s), 4.42(1H,brs), 4.88(1H,brs), 5.08(2H,s), 6.80(1H,s), 7.03(2H,brs), 7.17(2H,dd,J=7.5, 2.1Hz), 7.33-7.41(8H,m), 7.45(2H,d,J=8.4Hz), 7.54(1H,d,J=1.2Hz), 9.44(1H,brs)
100	NMR (CDCl ₃) δ : 1.47(9H,s), 2.68(2H,brs), 3.11-3.43(4H,m), 3.62(2H,s), 4.39(1H,brs), 4.88(1H,brs), 5.19(2H,s), 6.83(1H,s), 7.03-7.06(3H,m), 7.24-7.35(7H,m), 7.42-7.47(3H,m), 7.58(1H,d,J=1.2Hz), 9.41(1H,brs)
101	NMR (CDCl ₃) δ : 1.47(9H,s), 2.69(2H,brs), 3.11-3.43(4H,m), 3.63(2H,s), 4.37(1H,brs), 4.87(1H,brs), 5.06(2H,s), 6.80(1H,s), 7.03(2H,brs), 7.17(1H,s), 7.30-7.35(8H,m), 7.45(2H,d,J=8.4Hz), 7.55(1H,d,J=1.2Hz), 9.37(1H,brs)
102	NMR (CDCl ₃) δ : 1.47(9H,s), 2.69(2H,brs), 3.11-3.43(4H,m), 3.62(2H,s), 4.337(1H,brs), 4.87(1H,brs), 5.06(2H,s), 6.78(1H,s), 7.05(2H,brs), 7.11(2H,d,J=8.4Hz), 7.33-7.36(7H,m), 7.45(2H,d,J=8.4Hz), 7.54(1H,brs), 9.38(1H,brs)
103	NMR (CDCl ₃) δ : 1.47(9H,s), 2.60-2.80(2H,m), 3.10-3.50(4H,m), 3.90(2H,s), 4.85-4.95(1H,m), 5.30(2H,s), 6.88(1H,s), 7.00-7.45(12H,m), 7.57(2H,d,J=8.3Hz), 7.70-7.76(1H,m), 7.87-7.96(1H,m), 9.98(1H,brs)
104	NMR (CDCl ₃) δ : 1.47(9H,s), 2.50-2.70(2H,m), 3.10-3.50(4H,m), 3.70(2H,s), 4.84-4.92(1H,m), 5.12(2H,s), 6.92-7.08(6H,m), 7.26-7.45(9H,m), 10.14(1H,s)
105	NMR (CDCl ₃) δ : 1.47(9H,s), 2.60-2.80(2H,m), 3.10-3.50(4H,m), 3.70(2H,s), 4.85-4.92(1H,m), 5.10(2H,s), 6.91-6.97(4H,m), 7.25-7.47(11H,m), 10.13(1H,brs)
106	NMR (CDCl ₃) δ : 1.47(9H,s), 2.50-3.00(2H,m), 3.10-3.60(4H,m), 3.82(2H,s), 4.85-4.92(1H,m), 6.83-6.91(3H,m), 7.00-7.20(3H,m), 7.30-7.40(5H,m), 7.51(2H,d,J=8.8Hz), 7.67(2H,d,J=8.3Hz), 9.95(1H,m)
107	NMR (CDCl ₃) δ : 1.47(9H,s), 2.50-2.70(2H,m), 3.10-3.60(4H,m), 3.70(2H,s), 4.30-4.40(1H,m), 4.88(1H,brs), 5.22(2H,s), 6.88-7.35(9H,m), 7.42(2H,d,J=8.3Hz), 7.59(2H,d,J=8.3Hz), 10.05(1H,brs)
108	NMR (CDCl ₃) δ : 1.47(9H,s), 2.60-2.80(2H,m), 3.10-3.50(4H,m), 4.19(2H,s), 4.80-4.90(1H,m), 5.60(2H,s), 6.93(1H,s), 6.94-7.90(17H,m), 10.05(1H,brs)
109	NMR (CDCl ₃) δ : 1.47(9H,s), 2.03(3H,s), 2.60-2.70(2H,m), 3.10-3.60(4H,m), 3.66(2H,s), 4.35(1H,brs), 4.87-4.89(1H,m), 5.08(2H,s), 6.84-7.20(7H,m), 7.70-7.90(5H,m), 7.44(2H,d,J=8.3Hz), 10.21(1H,brs)

【0132】

【表7】

Rex.	D A T A
110	NMR (CDCl ₃) δ: 1.48(9H,s), 2.23(3H,s), 2.60-2.80(2H,m), 3.10-3.60(4H,m), 3.68(2H,s), 4.35(1H,brs), 4.85-4.89(1H,m), 5.05(2H,s), 6.60(1H,s), 7.00-7.35(11H,m), 7.44(2H,d,J=8.3Hz), 10.17(1H,brs)
111	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.60-2.90(2H,m), 3.10-3.55(4H,m), 3.89(2H,s), 4.85-4.95(1H,m), 5.66(2H,s), 7.00-7.10(4H,m), 7.50-7.90(9H,m), 8.66(1H,brs)
112	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.60-2.80(2H,m), 3.20-3.50(4H,m), 4.02(2H,s), 4.83-4.91(1H,m), 5.71(2H,s), 7.00-7.51(12H,m), 8.41(1H,brs)
113	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.10-2.30(2H,m), 3.10-3.55(4H,m), 4.02(2H,s), 4.85-4.95(1H,m), 5.73(2H,s), 7.00-7.20(4H,m), 7.30-7.45(9H,m), 8.85(1H,brs)
114	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.60-2.80(2H,m), 3.10-3.60(4H,m), 3.92(2H,s), 4.27(1H,brs), 4.80-4.90(1H,m), 5.65(2H,s), 7.00-7.45(12H,m), 8.47(1H,brs)
115	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.60-3.36(6H,m), 3.98(2H,m), 4.81-4.89(1H,m), 7.02-7.12(2H,m), 7.29-7.50(7H,m), 8.09(1H,brs), 9.24(1H,brs)
116	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.60-3.40(6H,m), 3.88(2H,s), 4.37(2H,s), 4.80-4.95(1H,m), 7.00-7.45(14H,m), 8.02(1H,s)
117	NMR (CDCl ₃) δ: 1.43(9H,s), 2.20(3H,s), 2.50-3.55(6H,m), 3.67(2H,s), 4.78-4.87(1H,m), 6.71(1H,s), 6.98(2H,d,J=8.5Hz), 7.24-7.45(7H,m), 8.89(1H,brs), 10.38(1H,brs)
118	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.60-2.84(2H,m), 3.00(3H,s), 3.20-3.50(4H,m), 3.71(2H,s), 4.81-4.89(1H,m), 6.51(1H,s), 7.00-7.09(2H,m), 7.22-7.35(5H,m), 7.49(2H,d,J=8.4Hz), 8.84(1H,brs)
119	NMR (CDCl ₃) δ: 1.40(9H,s), 2.28-2.75(2H,m), 3.10-3.64(6H,m), 4.81(1H,brs), 6.34(1H,brs), 6.98(2H,d,J=8.1Hz), 7.18-7.42(7H,m), 8.76(1H,brs)
120	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.60-2.80(2H,m), 3.10-3.50(4H,m), 3.69(2H,s), 4.30(1H,brs), 4.87-4.88(1H,m), 6.44(1H,m), 7.00-7.50(13H,m), 9.11(1H,s)
121	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.50-2.80(2H,m), 3.10-3.50(4H,m), 3.70(2H,s), 4.85-4.90(1H,m), 5.30(2H,s), 6.96-7.36(11H,m), 7.41(2H,d,J=8.3Hz), 8.18(2H,d,J=8.3Hz)
122	NMR (CDCl ₃) δ: 2.20-3.50(6H,m), 3.63(2H,s), 4.87-4.88(1H,m), 5.54(1H,brs), 6.38(1H,s), 7.26-7.45(9H,m), 8.93(1H,brs)
123	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.60-3.60(6H,m), 4.87-4.91(1H,m), 5.03(2H,brs), 7.02-7.38(7H,m), 7.46(1H,s), 7.55-7.60(2H,m), 8.93(1H,brs)
124	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.25(3H,s), 2.60-3.50(6H,m), 3.52(2H,s), 4.83(1H,s), 7.27-7.45(9H,m), 9.01(1H,brs)
125	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 1.59(6H,s), 2.55-3.60(6H,m), 5.01(1H,s), 6.34(1H,s), 6.95-7.50(9H,m), 9.25(1H,brs)
126	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 1.75-3.80(13H,m), 4.86(1H,brs), 6.99-7.50(9H,m)

【0133】

【表8】

Rex.	D A T A
127	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.55-2.75(2H,m), 3.15-3.55(4H,m), 3.75(2H,s), 4.33(1H,brs), 4.87(1H,br), 6.86(1H,d,J=4.4Hz), 6.97-7.15(2H,m), 7.23-7.48 (9H,m), 9.28(1H,brs)
128	NMR (CDCl ₃) δ: 1.43(9H,s), 2.55-3.50(6H,m), 3.78(2H,s), 4.89(1H,brs), 5.41(2H,s), 6.98-7.44(14H,m), 7.86(1H,s), 9.87(1H,brs)
129	NMR (CDCl ₃) δ: 1.45(9H,s), 2.55-3.51(6H,m), 3.85(2H,s), 4.87(1H,brs), 5.29(2H,s), 7.04(2H,brs), 7.22-7.43(12H,m), 8.02(1H,s), 9.27(1H,brs)
130	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.60-3.40(6H,m), 3.50(2H,s), 4.79-4.85(1H,m), 5.63(2H,s), 6.57(1H,s), 7.01-7.46(14H,m)
131	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 1.77-1.98(3H,m), 2.56-2.88(5H,m), 3.10-3.55(4H,m), 3.82-3.90(1H,m), 4.35(1H,brs), 4.80-4.93(1H,m), 6.97-7.10(2H,m), 7.15(1H,dd,J=7.6, 4.8Hz), 7.24-7.37(5H,m), 7.43-7.48(3H,m), 8.45(1H,dd,J=4.4, 1.6Hz), 10.01(1H,brs)
132	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.52-2.80(2H,m), 3.20-3.52(4H,m), 3.73(2H,s), 4.88(1H,brs), 7.00-7.40(11H,m), 7.45-7.51(5H,m), 10.41(1H,brs)
133	NMR (CDCl ₃) δ: 1.22(6H,d,J=6.9Hz), 1.47(9H,s), 2.50-3.50(7H,m), 3.89(2H,s), 4.85-4.94(1H,m), 5.27(2H,s), 6.91(1H,s), 7.00-7.45(10H,m), 7.57(2H,d,J=8.3Hz), 10.12(1H,brs)
134	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.50-2.80(2H,m), 3.20-3.60(6H,m), 4.30(1H,brs), 4.88(1H,brs), 4.99(2H,s), 6.70(1H,s), 6.97-7.52(28H,m)
135	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.69(2H,brs), 3.11-3.43(4H,m), 3.74(2H,s), 4.37(1H,brs), 4.88(1H,brs), 5.22(2H,s), 6.72(1H,brd,J=7.2Hz), 6.91(1H,d,J=4.5Hz), 7.05(2H,brs), 7.10(1H,d,J=4.5Hz), 7.16-7.35(7H,m), 7.42(1H,d,J=8.1Hz), 7.48(2H,d,J=8.4Hz), 10.40(1H,brs)
136	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.69(2H,brs), 3.20-3.50(4H,m), 3.71(2H,s), 4.81(1H,brs), 4.88(1H,brs), 5.14(2H,s), 6.93(2H,brs), 7.06(3H,brd,J=8.4Hz), 7.26-7.35(8H,m), 7.45(2H,d,J=8.4Hz), 10.20(1H,brs)
137	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.70(2H,brs), 3.15-3.40(4H,m), 3.71(2H,s), 4.88(1H,brs), 5.13(2H,s), 6.72(1H,brd,J=7.2Hz), 6.90-7.44(14H,m), 10.01(1H,brs)
138	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 2.70(2H,brs), 3.36(4H,brs), 4.40(2H,s), 4.89(1H,brs), 5.58(2H,s), 7.03-7.37(10H,m), 7.55-7.77(5H,m), 10.19(1H,brs)
139	NMR (CDCl ₃) δ: 1.46(9H,s), 1.55(9H,s), 2.55-2.85(2H,m), 3.15-3.55(4H,m), 3.76(2H,s), 4.86(1H,dd,J=8.0, 3.2Hz), 6.94-7.15(3H,m), 7.21-7.48(6H,m), 7.63-7.84(3H,m), 9.03(1H,brs)
140	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.55-2.85(2H,m), 3.12-3.54(4H,m), 3.67(2H,s), 4.56(2H,brs), 4.81-4.92(1H,m), 6.42(1H,d,J=8.4Hz), 6.63(1H,d,J=7.2Hz), 6.97-7.15(2H,m), 7.21-7.46(8H,m), 9.66(1H,brs)
141	NMR (CDCl ₃) δ: 0.97(6H,d,J=6.3Hz), 1.46(9H,s), 2.06-2.17(1H,m), 2.50-3.50(6H,m), 4.00(2H,d,J=7.8Hz), 4.11(2H,s), 4.83-4.92(1H,m), 6.95(1H,d,J=1.5Hz), 7.00-7.10(2H,m), 7.14(1H,d,J=1.5Hz), 7.22-7.40(9H,m), 7.59(2H,d,J=8.0Hz), 10.11(1H,brs)

【0134】

【表9】

Rex.	D A T A
142	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.60-2.80(2H,m), 3.15-3.55(4H,m), 3.78(2H,s), 4.36(1H,brs), 4.82-4.94(1H,m), 5.18(2H,s), 6.92-6.99(2H,m), 7.00-7.13(5H,m), 7.25-7.38(6H,m), 7.42-7.48(2H,m), 10.34(1H,brs)
143	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.60-2.80(2H,m), 3.10-3.55(4H,m), 3.70(2H,s), 4.40(1H,brs), 4.87-4.89(1H,m), 5.16(2H,s), 6.75(1H,d,J=10.2Hz), 6.86(1H,d,J=8.3Hz), 6.90-7.40(11H,m), 7.45(2H,d,J=8.3Hz), 10.22(1H,brs)
144	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.60-2.77(2H,m), 3.20-3.54(4H,m), 3.78(2H,s), 4.33-4.42(1H,m), 4.84-4.94(1H,m), 5.14(2H,s), 6.80-7.10(8H,m), 7.31-7.37(4H,m), 7.46(2H,d,J=8.3Hz), 10.19(1H,s)
145	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.70(2H,brs), 3.35(4H,brs), 3.92(2H,s), 4.36(1H,brs), 4.89(1H,brs), 5.17(2H,s), 6.92-7.07(6H,m), 7.26-7.35(6H,m), 7.48(2H,d,J=8.7Hz), 10.29(1H,brs)
146	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.60-2.80(2H,m), 3.15-3.55(4H,m), 3.69(2H,s), 4.35(1H,brs), 4.83-4.94(1H,m), 5.15(2H,s), 6.53-6.62(2H,m), 6.75(1H,t,J=8.8, 2.0Hz), 6.94(1H,s), 7.00-7.15(3H,m), 7.25-7.39(5H,m), 7.42-7.48(2H,m), 10.09(1H,brs)
147	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.70(2H,brs), 3.36(4H,brs), 3.77(2H,s), 4.87(1H,brs), 5.17(2H,s), 6.60(1H,m), 6.95(1H,s), 6.95-7.09(5H,m), 7.25-7.35(5H,m), 7.46(2H,d,J=8.4Hz), 10.21(1H,brs)
148	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.60-2.70(2H,m), 3.10-3.60(4H,m), 3.70(2H,s), 4.85-4.90(1H,m), 5.12(2H,s), 6.80-6.95(3H,m), 7.00-7.20(4H,m), 7.50-7.90(5H,m), 7.44(2H,d,J=8.4Hz), 10.05(1H,brs)
149	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.60-2.80(2H,m), 3.10-4.05(4H,m), 3.92(2H,s), 4.35(1H,brs), 4.85-4.94(1H,m), 5.20(2H,s), 6.90-7.25(7H,m), 7.30-7.40(4H,m), 7.48(2H,d,J=8.4Hz), 10.25(1H,brs)
150	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.60-2.80(2H,m), 3.15-3.55(4H,m), 3.77(2H,s), 4.37(1H,brs), 4.82-4.94(1H,m), 5.15(2H,s), 6.74-6.82(1H,m), 6.90-7.14(5H,m), 7.24-7.37(5H,m), 7.42-7.48(2H,m), 10.04(1H,brs)
151	NMR (CDCl ₃) δ: 1.51(9H,s), 2.60-2.75(2H,m), 3.10-3.65(4H,m), 3.70(2H,s), 4.36(1H,brs), 4.85-4.93(1H,m), 5.12(2H,s), 6.69(2H,t,J=6.8Hz), 6.92(1H,s), 7.00-7.15(3H,m), 7.25-7.40(5H,m), 7.43(2H,d,J=8.3Hz), 9.91(1H,brs)
152	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.60-2.77(2H,m), 3.20-3.50(4H,m), 3.90(2H,s), 4.33-4.42(1H,m), 4.84-4.92(1H,m), 5.25(2H,s), 6.93(1H,s), 7.00-7.08(2H,m), 7.30-7.37(5H,m), 7.46(2H,d,J=8.3Hz), 10.03(1H,s)
153	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.60-2.80(2H,m), 3.15-3.55(4H,m), 3.71(2H,s), 4.38(1H,brs), 4.82-4.94(1H,m), 5.10(2H,s), 6.93(1H,s), 6.99-7.11(5H,m), 7.23-7.48(8H,m), 7.62-7.67(2H,m), 10.18(1H,brs)
154	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.69(2H,brs), 3.36(4H,brs), 3.98(2H,s), 4.41(1H,brs), 4.89(1H,brs), 5.35(2H,s), 6.68(1H,d,J=1.5Hz), 7.00(1H,d,J=1.5Hz), 7.07(2H,m), 7.26-7.41(8H,m), 7.49(2H,d,J=8.4Hz), 10.29(1H,brs)
155	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 2.70(2H,brs), 3.36(4H,brs), 3.69(2H,s), 4.89(1H,brs), 5.27(2H,s), 6.92(1H,brd,J=1.2Hz), 7.05-7.35(10H,m), 7.40(2H,d,J=8.4Hz), 7.61(2H,d,J=8.1Hz), 9.93(1H,brs)

【0135】

【表10】

Rex.	D A T A
156	NMR (CDCl ₃) δ : 1.47(9H,s), 2.69(2H,brs), 3.36(4H,brs), 3.84(2H,s), 4.43(1H,brs), 4.88(1H,brs), 5.43(2H,s), 7.04-7.06(4H,m), 7.11(1H,d,J=1.2Hz), 7.26-7.35(5H,m), 7.45(2H,d,J=8.4Hz), 7.55(1H,t,J=6.9Hz), 7.69-7.74(1H,m), 7.79(1H,d,J=8.1Hz), 8.01(1H,d,J=8.6Hz), 8.11(1H,d,J=8.6Hz), 10.36(1H,brs)
157	NMR (CDCl ₃) δ : 1.47(9H,s), 2.70(2H,brs), 3.36(4H,brs), 3.96(2H,s), 4.40(1H,brs), 4.89(1H,brs), 5.25(2H,d,J=1.5Hz), 6.87(1H,s), 6.99(1H,s), 7.03-7.10(3H,m), 7.25-7.35(7H,m), 7.49(2H,d,J=8.4Hz), 10.28(1H,brs)
158	NMR (CDCl ₃) δ : 1.47(9H,s), 2.70(2H,brs), 3.36(4H,brs), 3.74(2H,s), 4.42(1H,brs), 4.88(1H,brs), 5.19(2H,s), 6.74(1H,dd,J=8.4, 8.0Hz), 6.89-6.94(2H,m), 7.09-7.35(9H,m), 7.46(2H,d,J=8.4Hz), 10.26(1H,brs)
159	NMR (CDCl ₃) δ : 1.47(9H,s), 2.60-2.77(2H,m), 3.20-3.60(4H,m), 3.73(2H,s), 4.30-4.40(1H,m), 4.84-4.94(1H,m), 5.20(2H,s), 6.66(1H,d,J=2.5Hz), 6.92(1H,s), 7.00-7.20(3H,m), 7.22-7.52(9H,m), 10.25(1H,s)
160	NMR (CDCl ₃) δ : 1.47(9H,s), 2.60-2.75(2H,m), 3.25-3.55(4H,m), 3.77(2H,s), 4.30-4.40(1H,m), 4.84-4.92(1H,m), 5.18(2H,s), 6.67-6.75(1H,m), 6.88-6.96(2H,m), 7.02-7.12(3H,m), 7.31-7.36(5H,m), 7.45(2H,d,J=8.3Hz), 10.06(1H,s)
161	NMR (CDCl ₃) δ : 1.47(9H,s), 2.60-2.80(2H,m), 3.20-3.60(4H,m), 3.70(2H,s), 3.91(3H,s), 4.82-4.95(1H,m), 5.23(2H,s), 6.94(1H,s), 6.99-7.50(13H,m), 7.94-8.03(2H,m), 10.18(1H,brs)
162	NMR (CDCl ₃) δ : 1.47(9H,s), 1.60-1.70(6H,m), 2.60-2.80(2H,m), 3.20-3.40(5H,m), 3.60-3.75(3H,m), 3.71(2H,s), 4.30-4.40(1H,m), 4.80-4.90(1H,m), 5.17(2H,s), 6.95(1H,s), 7.00-7.20(5H,m), 7.30-7.50(10H,m), 10.28(1H,s)
163	NMR (CDCl ₃) δ : 1.47(9H,s), 2.60-2.90(2H,m), 3.16-3.56(4H,m), 4.01(2H,s), 4.20-4.30(1H,m), 4.80-4.95(1H,m), 7.00-7.20(2H,m), 7.25-7.38(5H,m), 7.44(2H,d,J=8.4Hz), 8.07(1H,s)
164	NMR (CDCl ₃) δ : 1.47(9H,s), 2.60-2.88(2H,m), 3.10-3.54(4H,m), 4.20-4.35(1H,m), 4.85-4.90(1H,m), 4.93(2H,s), 6.38-6.40(1H,m), 7.00-7.15(2H,m), 7.30-7.40(7H,m), 7.53(1H,d,J=2.0Hz), 7.71(1H,d,J=2.0Hz), 8.34(1H,s)
165	NMR (CDCl ₃) δ : 1.46(9H,s), 2.60-2.84(2H,m), 3.10-3.50(4H,m), 4.14-4.28(1H,m), 4.84-4.92(1H,m), 5.00(2H,s), 7.02-7.10(2H,m), 7.30-7.40(7H,m), 8.12(1H,s), 8.24(2H,s)
166	NMR (CDCl ₃) δ : 1.43(9H,s), 2.60-2.80(2H,m), 3.10-3.50(4H,m), 4.64(2H,s), 4.75-4.85(1H,m), 6.90-7.00(4H,m), 7.20-7.35(9H,m), 8.50-8.80(1H,m)
167	NMR (CDCl ₃) δ : 2.62-3.00(6H,m), 3.50-3.65(2H,m), 3.95(1H,d,J=13.2Hz), 4.67(1H,dd,J=10.4, 4.0Hz), 7.18-7.40(12H,m), 8.05-8.15(2H,m)
168	NMR (CDCl ₃) δ : 2.56-2.94(6H,m), 3.40-3.65(2H,m), 3.80(1H,brs), 3.95(1H,d,13.6Hz), 4.62(1H,dd,J=10.0, 3.2Hz), 6.57-6.66(2H,m), 6.87-6.98(2H,m), 7.20-7.37(10H,m)
169	NMR (CDCl ₃) δ : 2.54-2.98(6H,m), 3.50-4.02(5H,m), 4.62(1H,dd,J=10.0, 3.6Hz), 6.80-7.70(17H,m), 8.60(1H,d,J=5.6Hz), 9.73(1H,br)

【0136】

【表11】

Rex.	D A T A
170	NMR (CDCl ₃) δ : 2.54-2.98(6H,m), 3.50-3.74(3H,m), 3.96(1H,d,J=13.6Hz), 4.59(1H,dd,J=10.0, 3.6Hz), 7.00-7.80(16H,m), 8.50-8.62(2H,m)
171	NMR (CDCl ₃) δ : 2.54-3.02(6H,m), 3.50-3.75(3H,m), 3.96(1H,d,J=13.6Hz), 4.59(1H,dd,J=10.4, 4.0Hz), 7.00-7.60(16H,m), 8.55-8.65(2H,m)
172	NMR (CDCl ₃) δ : 2.54-3.02(6H,m), 3.50-4.04(3H,m), 3.65(1H,d,J=13.6Hz), 4.59(1H,dd,J=10.0, 4.0Hz), 7.00-8.00(19H,m), 8.61(1H,d,J=4.4Hz)
173	NMR (CDCl ₃) δ : 1.22(6H,d,J=6.9Hz), 1.47(9H,s), 2.50-3.50(7H,m), 3.89(2H,s), 4.85-4.94(1H,m), 5.27(2H,s), 6.91(1H,s), 7.00-7.45(10H,m), 7.57(2H,d,J=8.3Hz), 10.12(1H,brs)
174	NMR (CDCl ₃) δ : 2.57-2.96(3H,m), 3.58(1H,d,J=14.0Hz), 3.97(1H,d,J=4.0Hz), 4.04(2H,d,J=1.2Hz), 4.58(1H,dd,J=10.0, 3.2Hz), 7.10(2H,d,J=8.4Hz), 7.21-7.33(14H,m), 7.50(2H,d,J=8.4Hz), 9.82(1H,brs)
175	NMR (CDCl ₃) δ : 2.40(3H,s), 2.54-3.00(6H,m), 3.57(1H,d,J=13.6Hz), 3.88(2H,s), 3.95(1H,d,J=13.6Hz), 4.62(1H,dd,J=10.4, 3.6Hz), 7.00-7.75(16H,m), 8.44(1H,d,J=4.4Hz), 9.66(1H,brs)
176	NMR (CDCl ₃) δ : 2.54-3.00(6H,m), 3.57(1H,d,J=13.6Hz), 3.89(2H,s), 3.95(1H,d,J=13.6Hz), 4.61(1H,dd,J=10.0, 3.6Hz), 7.00-7.50(14H,m), 8.45-8.70(3H,m), 8.91(1H,brs)
177	NMR (CDCl ₃) δ : 2.59-2.94(6H,m), 3.57(1H,d,J=14.6Hz), 3.72(2H,s), 3.96(1H,d,J=14.6Hz), 4.63(1H,dd,J=10.4, 4.0Hz), 5.14(2H,s), 6.90(1H,s), 7.04-7.10(4H,m), 7.24-7.36(14H,m), 7.46(2H,d,J=8.4Hz), 10.27(1H,s)
178	NMR (CDCl ₃) δ : 2.31(3H,s), 2.89-3.19(6H,m), 3.98(2H,s), 3.72(2H,s), 4.96(1H,dt,J=3.2, 10.4Hz), 7.03-7.40(17H,m), 10.30(1H,s)
179	NMR (CDCl ₃) δ : 2.24(3H,s), 2.82-3.20(6H,m), 3.81(2H,s), 3.99(2H,s), 5.01(1H,dt,J=10.0, 3.6Hz), 7.14-7.61(17H,m), 10.36(1H,s)
180	NMR (CDCl ₃) δ : 2.42(3H,s), 2.70-3.19(6H,m), 3.69(2H,s), 3.93(2H,s), 4.94(1H,dt,J=3.2, 10.0Hz), 7.05-7.69(17H,m), 10.26(1H,s)
181	NMR (CDCl ₃) δ : 1.10(3H,d,J=6.4Hz), 2.73(1H,dd,J=13.2, 6.4Hz), 2.89(1H,dd,J=13.2, 6.8 Hz), 2.95-3.06(1H,m), 3.76 (1H,d,J=13.2Hz), 3.86(1H,d,J=13.2Hz), 7.16-7.40(7H,m), 8.01-8.22(2H,m)
182a	NMR (CDCl ₃) δ : 1.07(3H,d,J=6.4Hz), 2.50-2.75(3H,m), 2.88(1H,dd,J=13.6, 8.8Hz), 3.15-3.30(1H,m), 3.51(1H,d,J=13.2Hz), 3.88(1H,d,J=13.2Hz), 4.62(1H,dd,J=10.4, 4.0Hz), 6.80-7.60(12H,m), 8.00-8.15(2H,m)
182b	NMR (CDCl ₃) δ : 1.05(3H,d,J=6.4Hz), 2.47(1H,dd,J=14.4, 10.4Hz), 2.62-2.85(2H,m), 3.03-3.18(2H,m), 3.62(1H,brs), 3.75(1H,d,J=13.2Hz), 3.89(1H,d,J=13.2Hz), 4.51(1H,dd,J=9.6, 3.2Hz), 7.14-7.44(12H,m), 8.05-8.20(2H,m)
183	NMR (CDCl ₃) δ : 1.00(3H,d,J=6.8Hz), 2.45-2.77(4H,m), 3.13-3.18(1H,m), 3.40-3.78(4H,m), 3.91(1H,d,J=13.6Hz), 4.56(1H,dd,J=10.4, 3.6Hz), 6.55-6.68(2H,m), 6.80-6.93(2H,m), 7.13-7.40(10H,m)
184	NMR (CDCl ₃) δ : 1.04(3H,d,J=6.8Hz), 2.27(1H,dd,J=13.2, 9.6Hz), 2.62(1H,dd,J=13.2, 10.4Hz), 2.75(1H,dd,J=13.2, 4.0Hz), 3.30-4.10(5H,m), 4.42(1H,dd,J=10.0, 4.0Hz), 6.55-6.68(2H,m), 6.83-6.95(2H,m), 7.20-7.40(10H,m)

【0137】

【表12】

Rex.	D A T A
185	NMR (CDCl ₃) δ : 1.00(3H,d,J=6.8Hz), 2.54-2.65(3H,m), 2.70-2.82(1H,m), 3.08-3.20(1H,m), 3.44-3.98(5H,m), 4.55(1H,dd,J=10.4, 3.6Hz), 6.80-7.60(16H,m), 7.64-7.74(1H,m), 8.50-8.70(1H,m), 9.72(1H,brs)
186	NMR (CDCl ₃) δ : 1.02(3H,d,J=6.8Hz), 2.32(1H,dd,J=12.8, 8.8Hz), 2.63(1H,dd,J=13.2, 10.4Hz), 2.75(1H,dd,J=13.2, 3.6Hz), 2.95-3.10(2H,m), 3.70-3.92(4H,m), 4.44(1H,dd,J=9.6, 3.6Hz), 7.00-7.06(2H,m), 7.16-7.38(11H,m), 7.62-7.72(2H,m), 8.61(1H,d,J=4.4Hz), 9.74(1H,brs)
187	NMR (CDCl ₃) δ : 1.03(3H,d,J=6.8Hz), 2.32(1H,dd,J=13.2, 9.2Hz), 2.64(1H,dd,J=13.2, 10.4Hz), 2.75(1H,dd,J=13.2, 3.6Hz), 2.95-3.10(2H,m), 3.65-3.93(4H,m), 4.45(1H,dd,J=10.4, 4.0Hz), 5.14(2H,s), 6.92-7.50(21H,m), 10.30(1H,brs)
188	NMR (CDCl ₃) δ : 2.58-2.65(1H,m), 2.75-3.00(5H,m), 3.59(1H,d,J=13.2Hz), 3.95(1H,d,J=13.2Hz), 5.01(1H,dd,J=10.0, 3.2Hz), 6.97-7.03(1H,m), 7.12-7.35(9H,m), 7.48-7.56(1H,m), 8.04-8.13(2H,m)
189	NMR (CDCl ₃) δ : 2.65(1H,d,J=10.0, 12.4Hz), 2.72-3.00(5H,m), 3.57(1H,d,J=13.2Hz), 3.94(1H,d,J=13.2Hz), 4.64(1H,dd,J=10.0, 3.2Hz), 6.92-7.08(3H,m), 7.20-7.36(8H,m), 8.11(2H,d,J=8.8Hz)
190	NMR (CDCl ₃) δ : 2.57-3.00(6H,m), 3.56(1H,d,J=13.2Hz), 3.95(1H,d,J=13.2Hz), 4.63(1H,dd,J=10.0, 3.2Hz), 6.99-7.04(2H,m), 7.21-7.35(9H,m), 8.12(2H,d,J=8.4Hz)
191	NMR (CDCl ₃) δ : 2.52-2.59(1H,m), 2.64-2.93(5H,m), 3.58(1H,d,J=13.6Hz), 3.72-3.76(1H,m), 3.96(1H,d,J=13.6Hz), 4.98(1H,dd,J=2.8, 10.4Hz), 6.60-6.64(2H,m), 6.61-7.35(10H,m), 7.47-7.59(1H,m)
192	NMR (CDCl ₃) δ : 2.51-2.59(1H,m), 2.64-2.90(5H,m), 3.57(1H,d,J=13.2Hz), 3.94(1H,d,J=13.2Hz), 4.59(1H,dd,J=10.0, 3.2Hz), 6.60-6.64(2H,m), 6.90-6.94(3H,m), 7.00-7.05(2H,m), 7.23-7.35(6H,m)
193	NMR (CDCl ₃) δ : 2.52-2.92(6H,m), 3.57(1H,d,J=13.6Hz), 3.80(1H,s), 3.96(1H,d,J=13.6Hz), 4.58(1H,dd,J=10.2, 3.6Hz), 6.60-6.64(2H,m), 6.91-7.02(4H,m), 7.22-7.35(7H,m)
194	NMR (CDCl ₃) δ : 2.53-2.60(1H,m), 2.68-2.94(5H,m), 3.58(1H,d,J=13.2Hz), 3.86(2H,s), 3.95(1H,d,J=13.2Hz), 4.97(1H,dd,J=2.8, 10.0Hz), 6.94-7.35(12H,m), 7.44-7.51(3H,m), 7.67-7.72(1H,m), 8.60-8.63(1H,m), 9.72(1H,s)
195	NMR (CDCl ₃) δ : 2.52-2.59(1H,m), 2.66-2.94(5H,m), 3.57(1H,d,J=13.2Hz), 3.86(2H,s), 3.94(1H,d,J=13.2Hz), 4.58(1H,dd,J=10.4, 3.6Hz), 6.89-7.07(4H,m), 7.19-7.35(9H,m), 7.45-7.48(2H,m), 7.62-7.72(1H,m), 8.60-8.64(1H,m), 9.74(1H,s)
196	NMR (CDCl ₃) δ : 2.52-2.94(6H,m), 3.56(1H,d,J=13.2Hz), 3.86(2H,s), 3.94(1H,d,J=13.2Hz), 4.57(1H,dd,J=10.0, 3.2Hz), 6.96-7.08(4H,m), 7.21-7.35(9H,m), 7.45-7.48(2H,m), 7.66-7.72(1H,m), 8.60-8.64(1H,m), 9.73(1H,s)
197	NMR (CDCl ₃) δ : 3.70(2H,s), 3.88(2H,s), 7.23-7.32(4H,m), 7.54-7.62(2H,m), 7.71(1H,dt,J=7.6, 1.6Hz), 8.63(1H,d), 10.04(1H,brs)

【0138】

【表13】

Rex.	D A T A
198	NMR (CDCl ₃) δ: 3.72(2H,s), 4.13(2H,s), 7.26-7.31(3H,m), 7.58-7.63(2H,m), 8.78(2H,d,J=5.2Hz), 9.82(1H,brs)
199	NMR (CDCl ₃) δ: δ: 3.71(2H,s), 4.08(2H,s), 7.25-7.30(2H,m), 7.40(1H,d,J=8.4Hz), 7.57-7.66(3H,m), 7.77-7.89(2H,m), 8.12(1H,d,J=8.4Hz), 8.20(1H,d,J=8.4Hz), 10.60(1H,brs)
200	NMR (CDCl ₃) δ: 2.31(3H,s), 2.59(3H,s), 3.71(2H,s), 3.77(2H,s), 6.91(1H,s), 6.93(1H,s), 7.24-7.28(2H,m), 7.55-7.60(2H,m), 10.60(1H,brs)
201	NMR (CDCl ₃) δ: 3.70(2H,s), 3.97(2H,s), 5.42(2H,s), 3.74(2H,s), 7.01(1H,d,J=8.5Hz), 6.89-6.94(2H,m), 7.22-7.37(7H,m), 7.56(2H,d,J=8.5Hz), 7.78-7.81(1H,m), 10.68(1H,brs)
202	NMR (CDCl ₃) δ: 2.26(3H,s), 2.39(3H,s), 2.57(2H,t,J=7.2Hz), 2.72(2H,t,J=7.2Hz), 3.72(2H,s), 6.95(1H,s), 7.01(1H,s), 7.11(2H,d,J=8.8Hz), 7.51(2H,d,J=8.8Hz), 10.17(1H,s)
203	NMR δ: 2.32(3H,s), 2.41(3H,s), 2.90-3.19(6H,m), 3.75(2H,s), 4.01(2H,s), 4.89(1H,dt,J=7.6, 3.2Hz), 6.99-7.71(16H,m), 10.26(1H,s)
204	NMR (CDCl ₃) δ: 1.47(9H,s), 1.70-1.82(2H,m), 2.59(2H,t,d,J=8.0Hz), 3.04-3.20(2H,m), 3.86(2H,s), 4.52(1H,brs), 7.05-7.15(2H,m), 7.20-7.33(2H,m), 7.40-7.50(2H,m), 7.69(1H,dt,J=2.0, 8.0Hz), 8.55-8.65(1H,m), 9.70(1H,brs)
205	NMR (CDCl ₃) δ: 1.45(9H,s), 3.42-3.60(2H,m), 3.86(2H,s), 3.98(2H,t,J=5.2Hz), 5.00(1H,brs), 6.77-6.88(2H,m), 7.21-7.28(1H,m), 7.22(1H,d,J=8.0Hz), 7.40-7.50(2H,m), 7.70(1H,dt,J=8.0, 2.0Hz), 8.57-8.65(1H,m), 9.68(1H,brs)
206	NMR (CDCl ₃) δ: 1.24(6H,s), 1.46(9H,s), 2.93(2H,s), 3.87(2H,s), 4.24(1H,brs), 7.05-7.13(2H,m), 7.18-7.33(2H,m), 7.42-7.50(2H,m), 7.66-7.73(1H,m), 8.58-8.66(1H,m), 9.73(1H,brs)
207	NMR (CDCl ₃) δ: 1.65-1.85(2H,m), 2.55-2.64(2H,m), 2.66-2.74(2H,m), 3.86(2H,s), 7.07-7.15(2H,m), 7.20-7.35(4H,m), 7.40-7.50(2H,m), 7.65-7.73(1H,m), 8.54-8.64(1H,m), 9.70(1H,brs)
208	NMR (CDCl ₃) δ: 1.48(9H,s), 2.60-2.85(2H,m), 3.15-3.60(4H,m), 4.30-4.40(1H,m), 4.80-4.95(1H,m), 6.77(1H,d,J=8.3Hz), 6.92-6.97(1H,m), 7.05-7.15(2H,m), 7.31-7.36(4H,m), 7.51(2H,d,J=8.3Hz), 7.60-7.68(2H,m), 8.26(1H,dt,J=4.9, 1.0Hz), 11.71(1H,s)

【0139】

【表14】

Ex.	D A T A
1	mp : 223-225°C NMR δ: 2.95-3.28(6H,m), 4.98-5.07(1H,m), 7.23-7.44(6H,m), 7.65-7.75(1H,m), 7.88(2H,d,J=8.4Hz), 8.05-8.22(2H,m), 8.75(1H,d,J=4.4Hz), 8.97(1H,brs), 9.43(1H,brs), 10.65(1H,brs)
2	mp : 263-265°C NMR δ: 2.92-3.10(3H,m), 3.13-3.27(3H,m), 5.00(1H,dd,J=10.8, 2.8Hz), 7.24-7.44(8H,m), 7.74-7.81(3H,m), 8.57(1H,d,J=8.0Hz), 8.81-8.96(2H,m), 9.20-9.30(2H,m), 10.71(1H,brs)
3	mp : 145-147°C NMR δ: 2.94-3.10(3H,m), 3.14-3.30(3H,m), 4.97-5.05(1H,m), 7.27-7.46(7H,m), 7.77-7.90(4H,m), 8.30(1H,dd,J=8.4, 1.6Hz), 8.60-8.71(2H,m), 8.89(1H,brs), 9.10-9.30(2H,m), 13.12(1H,brs)
4	mp : 246-248°C (dec) NMR δ: 2.92-3.09(3H, m), 3.11-3.26(3H,m), 5.01(1H,dd,J=10.4, 2.8Hz), 7.24(2H,d,J=8.4Hz), 7.29-7.47(6H,m), 7.56-7.75(4H,m), 7.85(1H,d,J=8.0Hz), 8.11(1H,t,J=7.6Hz), 8.73(1H,d,J=4.4Hz), 8.92(1H,brs), 9.32(1H,brs), 10.69(1H,brs)
5	mp : 228-233°C (dec) NMR δ: 2.88-3.09(3H,m), 3.10-3.24(3H,m), 4.30(2H,s), 4.93-5.01(1H,m), 6.19(1H,d,J=3.6Hz), 7.18-7.27(2H,m), 7.28-7.53(7H,m), 7.57-7.62(2H,m), 7.97(1H,d,J=7.6Hz), 8.08(1H,d,J=8.0Hz), 8.83(1H,brs), 9.11(1H,brs), 10.57(1H,brs)
6	mp : 161-162°C NMR δ: 2.86-3.24(6H,m), 4.24(2H,s), 4.97(1H,dd,J=9.6, 2.8Hz), 7.16-7.23(2H,m), 7.27-7.44(5H,m), 7.55(1H,s), 7.61(2H,d,J=8.4Hz), 7.85(1H,s), 8.27(1H,d,J=2.4Hz), 8.97(1H,brs), 9.47(1H,brs), 10.94(1H,brs)
7	MS (m/z) : 396[(M+H) ⁺] NMR δ: 2.70(3H,s), 2.86-3.27(6H,m), 3.85(2H,s), 5.00-5.05(1H,m), 7.18-7.60(10H,m), 10.43(1H,s)
8	mp : 203-207°C NMR δ: 2.92-3.08(3H,m), 3.10-3.22(3H,m), 4.28(2H,s), 5.01(1H,d,J=7.8Hz), 6.21(1H,brs), 7.22(2H,d,J=8.3Hz), 7.25-7.63(4H,m), 8.93(1H,brs), 9.38(1H,brs), 10.86(1H,s)
9	mp : 259-261°C NMR δ: 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.25(3H,m), 4.15(2H,s), 4.97(1H,d,J=10.8Hz), 6.20(1H,d,J=3.9Hz), 7.21(2H,d,J=8.8Hz), 7.30-7.42(5H,m), 7.57(2H,d,J=8.8Hz), 8.85(1H,brs), 9.14(1H,brs), 10.58(1H,s)
10	mp : 210-213°C NMR δ: 2.86-3.08(3H,m), 3.12-3.22(3H,m), 3.73(2H,s), 4.91-4.98(1H,m), 6.19(1H,d,J=3.9Hz), 7.21(2H,d,J=8.3Hz), 7.29-7.42(5H,m), 7.54(2H,d,J=8.3Hz), 8.78(1H,brs), 8.99(1H,brs), 10.35(1H,s), 13.21(1H,brs), 13.34(1H,brs)

【0140】

【表15】

Ex.	D A T A
11	mp : 205-210°C (dec) NMR δ : 2.90-3.25(6H,m), 4.95-5.04(1H,m), 7.23-7.44(7H,m), 7.67-7.75(2H,m), 8.15(1H,s), 8.88(1H,brs), 9.25(1H,brs), 10.83(1H,brs)
12	mp : 244-246°C NMR δ : 2.90-3.08(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 3.67(2H,s), 5.00(1H,dd,J=2.4,10.02Hz), 7.19(2H,d,J=8.3Hz), 7.28-7.42(5H,m), 7.57(2H,d,J=8.3Hz), 8.90(1H,s), 9.31(1H,s), 10.31(1H,s)
13	mp : 205-208°C NMR δ : 1.27(3H,t,J=7.1Hz), 2.88-3.08(3H,m), 3.12-3.22(3H,m), 3.86(2H,s), 4.27(2H,q,J=7.1Hz), 4.96(1H,d,J=8.3Hz), 6.20(1H,s), 7.19(2H,d,J=8.3Hz), 7.30-7.42(5H,m), 7.57(2H,d,J=8.3Hz), 8.81(1H,s), 9.10(1H,s), 10.33(1H,s), 12.53(1H,s)
14	mp : 169-173°C NMR δ : 2.88-3.22(6H,m), 3.66(2H,s), 4.98(1H,dd,J=2.9,13.1Hz), 6.72(1H,s), 7.19(2H,d,J=8.3Hz), 7.23-7.42(8H,m), 7.59(2H,d,J=8.3Hz), 7.72-7.78(1H,m), 8.85(1H,s), 9.18(1H,brs), 10.24(1H,brs), 10.55(1H,s)
15	mp : 248-251°C NMR δ : 2.90-3.08(3H,m), 3.09-3.21(3H,m), 3.88(2H,s), 5.02(1H,dd,J=10.0,2.4Hz), 6.20(1H,brs), 7.16-7.22(2H,m), 7.28-7.46(7H,m), 7.57-7.63(2H,m), 7.84(1H,t,J=7.2Hz), 8.95(1H,brs), 9.40(1H,brs), 10.48(1H,brs)
16	mp : 237-238°C NMR δ : 2.87-3.24(6H,m), 3.77(2H,s), 4.93-5.03(1H,m), 5.32(2H,s), 6.20(1H,d,J=4.0Hz), 6.73(1H,d,J=8.0Hz), 6.99(1H,d,J=7.2Hz), 7.16-7.22(2H,m), 7.25-7.46(10H,m), 7.57-7.63(2H,s), 7.67(1H,dd,J=8.4,7.2Hz), 8.87(1H,brs), 9.24(1H,brs), 10.30(1H,brs)
17	mp : 190-193°C NMR δ : 1.68(3H,m), 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.32(2H,s), 4.67(1H,s), 4.83(2H,s), 4.94(1H,s), 4.99(1H,d,J=8.3Hz), 6.21(1H,brs), 7.21(2H,d,J=8.7Hz), 7.24-7.42(5H,m), 7.56(2H,d,J=8.8Hz), 7.66(2H,d,J=1.9Hz), 7.71(1H,d,J=1.9Hz), 8.89(1H,brs), 9.30(1H,brs), 10.92(1H,s)
18	mp : 139-141°C NMR δ : 3.01(3H,brs), 3.15(3H,brs), 3.92(2H,s), 5.05(1H,d,J=10.3Hz), 5.44(2H,s), 6.19(1H,brs), 7.19(2H,d,J=8.3Hz), 7.31-7.47(10H,m), 7.60(2H,d,J=8.3Hz), 7.66(1H,s), 9.05(1H,brs), 9.35(1H,s), 9.60(1H,brs), 10.76(1H,s)
19	mp : 140-143°C NMR δ : 2.99-3.09(3H,m), 3.16(3H,brs), 3.95(2H,s), 5.06(1H,d,J=10.4Hz), 5.57(2H,s), 6.19(1H,brs), 7.19(2H,d,J=8.6Hz), 7.29-7.35(1H,m), 7.37-7.48(8H,m), 7.55-7.57(1H,m), 7.61(2H,d,J=8.6Hz), 9.09(1H,brs), 9.31(1H,d,J=1.5Hz), 9.65(1H,brs), 10.79(1H,s)

【0141】

【表16】

Ex.	D A T A
20	mp : 140-143°C NMR δ: 3.01-3.09(3H,m), 3.16(3H,brs), 3.93(2H,s), 5.06(1H,d,J=10.3Hz), 5.47(2H,s), 6.15(1H,brs), 7.19(2H,d,J=8.6Hz), 7.29-7.33(1H,m), 7.38-7.46(7H,m), 7.61(2H,d,J=8.6Hz), 7.63(1H,s), 7.70(1H,s), 9.08(1H,brs), 9.38(1H,s), 9.63(1H,brs), 10.78(1H,s)
21	mp : 141-146°C NMR δ: 2.96-3.14(3H,m), 3.15(3H,brs), 3.91(2H,s), 5.04(1H,d,J=10.3Hz), 5.45(2H,s), 6.22(1H,brs), 7.19(2H,d,J=8.6Hz), 7.29-7.42(6H,m), 7.50(3H,s), 7.59(2H,d,J=8.6Hz), 7.65(1H,s), 9.02(1H,brs), 9.32(1H,d,J=1.5Hz), 9.55(1H,brs), 10.73(1H,s)
22	mp : 230-235°C NMR δ: 2.59-3.10(3H,m), 3.10-3.25(3H,m), 4.47(2H,s), 5.01(1H,dd,J=10.3, 2.4Hz), 5.45(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.16-7.22(4H,m), 7.28-7.50(7H,m), 7.54(2H,d,J=8.3Hz), 7.68(2H,dd,J=5.8, 1.9Hz), 8.94(1H,brs), 9.42(1H,brs), 10.98(1H,s)
23	mp : 203-209°C NMR δ: 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.41-4.48(2H,m), 4.95-5.05(1H,m), 5.46(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.20(2H,d,J=8.6Hz), 7.30-7.42(6H,m), 7.50-7.54(2H,m), 7.70(2H,s), 8.92(1H,brs), 9.39(1H,brs), 10.88-10.95(1H,m)
24	mp : 221-223°C NMR δ: 2.90-3.08(3H,m), 3.10-3.22(3H,m), 4.04(2H,s), 4.97(1H,d,J=9.1Hz), 5.44(2H,s), 6.20(1H,brs), 7.20(2H,d,J=8.1Hz), 7.30-7.41(9H,m), 7.49(2H,d,J=8.6Hz), 7.55(2H,d,J=8.6Hz), 8.83(1H,brs), 9.16(1H,brs), 10.76(1H,s)
25	mp : 222-225°C NMR δ: 2.60-3.05(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.43(2H,s), 5.01(1H,d,J=7.6Hz), 5.44(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.15-7.23(4H,m), 7.26-7.46(5H,m), 7.51(2H,d,J=8.8Hz), 7.65-7.72(4H,m), 8.94(1H,brs), 9.41(1H,brs), 10.93(1H,s), 14.72(1H,brs)
26	mp : 197-203°C NMR δ: 2.80-3.10(3H,m), 3.10-3.25(3H,m), 4.44(2H,s), 4.99(1H,d,J=8.0Hz), 5.61(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.17(2H,d,J=8.6Hz), 7.30-7.42(5H,m), 7.48(2H,d,J=8.5Hz), 7.54(2H,d,J=8.0Hz), 7.70(2H,d,J=8.1Hz), 7.72-7.77(2H,m), 8.90(1H,brs), 9.34(1H,brs), 10.90(1H,s)
27	mp : 208-214°C NMR δ: 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.22(3H,m), 4.44(2H,s), 4.97(1H,d,J=9.7Hz), 5.62(2H,s), 6.20(1H,brs), 7.16(2H,d,J=8.0Hz), 7.30-7.55(10H,m), 7.70-7.94(6H,m), 8.82(1H,brs), 9.14(1H,brs), 10.76(1H,s)
28	mp : 219-223°C NMR δ: 2.11(3H,s), 2.92-3.08(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.43(2H,s), 5.02(1H,dd,J=10.2, 2.4Hz), 5.51(2H,s), 6.22(1H,brs), 7.14-7.34(7H,m), 7.36-7.42(4H,m), 7.48-7.53(3H,m), 8.95(1H,brs), 9.43(1H,brs), 10.94(1H,s), 14.61(1H,brs)

【0142】

【表17】

Ex.	D A T A
29	mp : 204-207°C NMR δ : 2.24(3H,s), 2.80-3.10(3H,m), 3.10-3.50(3H,m), 4.43(2H,s), 5.01(1H,dd,J=10.3, 2.5Hz), 5.39(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.17-7.24(2H,m), 7.30-7.42(7H,m), 7.47(2H,dd,J=8.8, 5.4Hz), 7.55(2H,d,J=8.3Hz), 8.94(1H,brs), 9.40(1H,brs), 11.00(1H,s), 14.70(1H,brs)
30	mp : 225-228°C NMR δ : 2.90-3.07(3H,m), 3.10-3.23(3H,m), 4.28(2H,s), 4.97(1H,d,J=10.3Hz), 5.68(2H,s), 6.20(1H,d,J=3.4Hz), 7.16-7.23(4H,m), 7.30-7.46(7H,m), 7.53(2H,d,J=8.8Hz), 8.82(1H,brs), 9.11(1H,brs), 10.63(1H,s)
31	mp : 232-235°C NMR δ : 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.25(3H,m), 4.03(2H,s), 4.98(1H,d,J=10.3Hz), 5.97(2H,s), 6.20(1H,brs), 7.19(2H,d,J=8.3Hz), 7.29-7.42(6H,m), 7.55(2H,d,J=8.3Hz), 7.67-7.77(2H,m), 8.87(1H,brs), 9.22(1H,brs), 10.49(1H,s), 14.61(1H,brs)
32	mp : 233-235°C NMR δ : 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.25(3H,m), 4.01(2H,s), 4.98(1H,d,J=10.3Hz), 5.91(2H,s), 6.19(1H,brs), 7.17-7.48(11H,m), 7.55(2H,d,J=8.3Hz), 8.85(1H,brs), 9.18(1H,brs), 10.47(1H,s)
33	mp : 240-242°C NMR δ : 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.25(3H,m), 4.32(2H,s), 4.98(1H,dt,J=10.3, 3.4Hz), 5.72(2H,s), 6.20(1H,d,J=3.9Hz), 7.20(2H,d,J=8.3Hz), 7.30-7.40(6H,m), 7.51(2H,d,J=8.8Hz), 7.62(1H,d,J=8.3Hz), 7.67(1H,d,J=2.0Hz), 8.86(1H,brs), 9.17(1H,brs), 10.67(1H,s)
34	mp : 221-224°C NMR δ : 2.90-3.07(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.05(2H,s), 5.00(2H,dd,J=2.7, 10.2Hz), 7.21(2H,d,J=8.6Hz), 7.29-7.42(5H,m), 7.58(2H,d,J=8.6Hz), 8.83(1H,s), 8.91(1H,brs), 9.32(1H,brs), 10.62(1H,s)
35	mp : 222-224°C NMR δ : 2.89-3.07(3H,m), 3.12-3.21(3H,m), 3.84(2H,s), 4.33(2H,s), 4.98(1H,dd,J=2.4, 10.2Hz), 7.20(2H,d,J=8.3Hz), 7.22-7.42(10H,m), 7.58(2H,d,J=8.3Hz), 8.87(1H,brs), 9.22(1H,brs), 10.44(1H,s)
36	mp : 242-245°C NMR δ : 2.11(3H,s), 2.99-3.06(3H,m), 3.09-3.21(3H,m), 3.68(2H,s), 5.00(1H,dd,J=2.1, 10.2Hz), 6.02(1H,brs), 6.98(1H,s), 7.18(2H,d,J=8.1Hz), 7.28-7.42(5H,m), 7.58(2H,d,J=8.1Hz), 8.89(1H,brs), 9.30(1H,brs), 10.25(1H,s), 12.10(1H,s)
37	mp : 252-256°C NMR δ : 2.89(3H,s), 2.91-3.07(3H,m), 3.11-3.21(3H,m), 3.65(2H,s), 4.95-5.02(1H,m), 6.20(1H,brs), 6.58(1H,s), 7.20(2H,d,J=8.6Hz), 7.28-7.42(5H,m), 7.57(2H,d,J=8.6Hz), 8.87(1H,brs), 9.24(1H,brs), 10.39(1H,s), 12.56(1H,s)

【0143】

【表18】

Ex.	D A T A
38	mp : >230°C(dec.) NMR δ : 2.88-3.22(6H,m), 3.73(2H,s), 3.65(2H,s), 5.00(1H,dd,J=2.0, 10.0Hz), 6.20(1H,brs), 7.12(1H,s), 7.18(2H,d,J=8.8Hz), 7.28-7.42(5H,m), 7.59(2H,d,J=8.8Hz), 8.39(4H,brs), 8.91(1H,brs), 9.32(1H,brs), 10.41(1H,s), 12.60(1H,s)
39	mp : 177-181°C NMR δ : 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.25(3H,m), 3.67(2H,s), 5.00(1H,dd,J1=10.0, 2.0Hz), 6.68(1H,s), 6.97(1H,t,J=7.2Hz), 7.19(2H,d,J=8.4Hz), 7.27-7.42(9H,m), 7.59(2H,d,J=8.0Hz), 8.90(1H,brs), 9.29(1H,brs), 10.29(1H,s), 10.54(1H,brs)
40	mp : 237-243°C NMR δ : 2.90-3.06(3H,m), 3.06-3.20(3H,m), 4.45(2H,s), 5.01(1H,dd,J=7.8, 2.0Hz), 5.70(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.14(2H,d,J=8.8Hz), 7.29-7.42(5H,m), 7.46(2H,d,J=8.8Hz), 7.54(2H,d,J=8.8Hz), 7.77(2H,dd,J=14.4, 2.0Hz), 8.13(2H,d,J=8.4Hz), 8.94(1H,brs), 9.41(1H,brs), 10.95(1H,s)
41	mp : 151-159°C NMR δ : 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 3.76(2H,s), 5.02(1H,dd,J=10.2, 2.7Hz), 6.70(1H,s), 7.20(2H,d,J=8.8Hz), 7.25-7.40(5H,m), 7.59(2H,d,J=8.8Hz), 8.96(1H,brs), 9.21(1H,brs), 9.43(1H,brs), 10.58(1H,s)
42	mp : 205-209°C NMR δ : 2.90-3.08(3H,m), 3.13-3.23(3H,m), 4.92-4.97(1H,m), 6.20(1H,brs), 7.19-7.42(10H,m), 7.71(2H,d,J=8.8Hz), 8.76(1H,brs), 8.92(1H,brs), 9.65(1H,s)
43	MS (m/z) : 411[(M+H) ⁺] NMR δ : 2.20(3H,s), 2.90-3.07(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 3.74(2H,s), 5.00(1H,dd,J=2.5, 10.3Hz), 7.20(2H,d,J=8.8Hz), 7.28-7.42(5H,m), 7.59(2H,d,J=8.8Hz), 8.91(1H,brs), 9.13(1H,brs), 9.33(1H,brs), 10.58(1H,s)
44	MS (m/z) : 425[(M+H) ⁺] NMR δ : 1.48(6H,s), 2.86-3.22(6H,m), 4.90-4.96(1H,m), 6.19(1H,brs), 6.40(1H,brs), 7.17(2H,d,J=8.8Hz), 7.27-7.41(5H,m), 7.56(2H,d,J=8.8Hz), 8.74(1H,brs), 8.90(1H,brs), 9.53(1H,brs)
45	MS (m/z) : 437[(M+H) ⁺] NMR δ : 1.68-2.12(4H,m), 2.43-2.59(2H,m), 2.91-3.07(3H,m), 3.11-3.20(3H,m), 3.76-3.81(1H,m), 5.00(1H,dd,J=2.5, 10.3Hz), 6.20(1H,brs), 7.19(2H,d,J=8.3Hz), 7.27-7.42(5H,m), 7.60(1H,d,J=8.3Hz), 8.90(1H,brs), 9.33(1H,brs), 10.43(1H,s)
46	MS (m/z) : 421 [(M+H) ⁺] NMR δ : 2.88-3.24(6H,m), 3.83(2H,s), 4.95-5.04(1H,m), 6.19(1H,brs), 7.16-7.22(2H,m), 7.26-7.45(6H,m), 7.55-7.63(2H,m), 7.87(1H,s), 8.04(1H,d,J=3.6Hz), 8.91(1H,brs), 9.32(1H,brs), 10.42(1H,brs)
47	MS (m/z) : 456[(M+H) ⁺] NMR δ : 2.84-3.19(6H,m), 4.03(2H,s), 4.87-4.97(1H,m), 5.43(2H,s), 6.12(2H,s), 7.20(2H,d,J=8.3Hz), 7.25-7.41(11H,m), 7.53(2H,d,J=8.3Hz), 7.90(1H,s), 10.38(1H,s)

【0145】

【表20】

Ex.	D A T A
57	MS (m/z) : 456[(M+H) ⁺] NMR δ: 2.92-3.05(3H,m), 3.15(3H,brs), 4.43(2H,s), 5.01(1H,dd,J=10.2, 2.6 Hz), 5.65(2H,s), 7.20(2H,d,J=8.4Hz), 7.29-7.48(5H,m), 7.50-7.53(3H,m), 7.70(1H,d,J=2.0Hz), 7.78(1H,d,J=2.0Hz), 7.85(1H,dt,J=8.0, 2.0Hz), 8.49(1H,d,J=8.0Hz), 8.94(1H,brs), 9.42(1H,brs), 10.86(1H,s)
58	mp : 150-152°C NMR δ: 2.88-3.07(3H,m), 3.08(3H,m), 3.95(2H,s), 5.00(1H,dd,J=2.8, 10.0 Hz), 6.21(1H,s), 6.82(1H,d,J=7.6Hz), 6.91(1H,d,J=8.0Hz), 7.17-7.23(2H,m), 7.28-7.43(5H,m), 7.55-7.62(2H,m), 7.82-8.04(3H,m), 8.90(1H,brs), 9.31(1H,brs), 10.67(1H,brs), 14.07(1H,brs)
59	MS (m/z) : 413 [(M+H) ⁺] NMR δ: 2.90-3.25(6H,m), 4.95-5.04(1H,m), 5.20(1H,s), 6.22(1H,brs), 6.78(1H,s), 7.17-7.24(2H,m), 7.27-7.44(5H,m), 7.67-7.75(2H,m), 8.50-9.10(3H,br), 9.45(1H,br), 10.22(1H,brs)
60	mp : 214-216°C NMR δ: 2.86-3.24(6H,m), 3.65(2H,s), 4.98(1H,dd,J=2.8, 10.4Hz), 6.18(1H,d,J=6.8Hz), 6.28 (1H,d,J=8.8Hz), 7.16-7.22(2H,m), 7.28-7.45(6H,m), 7.53-7.59(2H,s), 8.85(1H,brs), 9.18 (1H,brs), 10.36(1H,brs)
61	mp : 180-182°C NMR δ: 0.87(6H,d,J=6.8Hz), 2.05-2.15(1H,m), 2.59-3.10(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.03(2H,d,J=7.8Hz), 4.41(2H,s), 5.01(1H,d,J=8.3Hz), 6.20(1H,brs), 7.21(2H,d,J=8.3Hz), 7.29-7.42(9H,m), 7.60(2H,d,J=8.8Hz), 7.69(1H,d,J=1.9 Hz), 7.75(1H,d,J=2.0Hz)
62	mp : 226-228°C NMR δ: 2.87-3.23(6H,m), 4.45(2H,s), 5.02(1H,dd,J=2.4, 10.0Hz), 5.55(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.16-7.46(11H,m), 7.49-7.55(2H,m), 7.66(1H,d,J=2.0Hz), 7.71(1H,d,J=2.0Hz), 8.95(1H,brs), 9.44(1H,brs), 10.93(1H,brs), 14.82(1H,brs)
63	mp : 224-225°C NMR δ: 2.90-3.05(3H,m), 3.05-3.25(3H,m), 4.46(2H,s), 5.01(1H,d,J=8.0Hz), 5.50(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.14-7.50(11H,m), 7.54(2H,d,J=8.8Hz), 7.70-7.73(2H,m), 8.93(1H,brs), 9.39(1H,brs), 10.95(1H,s)
64	mp : 205-208°C NMR δ: 2.90-3.06(3H,m), 3.10-3.21(3H,m), 4.41(2H,s), 4.99(1H,d,J=8.3Hz), 5.51(2H,s), 6.21(1H,s), 7.06-7.12(1H,m), 7.20(2H,d,J=8.3Hz), 7.28-7.42(6H,m), 7.69(2H,dd,J=2.0, 8.3Hz), 8.87(1H,s), 9.26(1H,s), 10.81(1H,s)
65	mp : 211-216°C NMR δ: 3.00(3H,brs), 3.15(3H,brs), 4.44(2H,s), 5.05(1H,dd,J=10.2, 1.9Hz), 5.58(2H,s), 6.22(1H,brs), 7.14-7.22(4H,m), 7.29-7.32(1H,m), 7.37-7.42(4H,m), 7.47-7.54(3H,m), 7.65(1H,s), 7.69(1H,d,J=1.9Hz), 9.02(1H,brs), 9.55(1H,brs), 10.97(1H,s)

【0144】

【表19】

Ex.	D A T A
48	MS (m/z) : 456[(M+H) ⁺] NMR δ: 2.88-3.18(6H,m), 3.69(2H,s), 4.87-4.95(1H,m), 5.36(2H,s), 6.15-6.21(1H,m), 7.18(2H,d,J=8.3Hz), 7.27-7.41(11H,m), 7.54(2H,d,J=8.3Hz), 8.57(1H,s), 8.72(1H,brs), 8.82(1H,brs), 10.20(1H,s)
49	MS (m/z) : 504[(M+H) ⁺] NMR δ: 2.88-3.07(3H,m), 3.11-3.21(3H,m), 3.67(2H,s), 4.93-4.99(1H,m), 5.53(2H,s), 6.20(1H,d,J=3.9Hz), 7.00(1H,s), 7.13(2H,d,J=7.3Hz), 7.18(2H,d,J=8.3Hz), 7.24-7.42(8H,m), 7.49(2H,d,J=8.3Hz), 8.82(1H,brs), 9.11(1H,brs), 10.35(1H,s)
50	MS (m/z) : 416 [(M+H) ⁺] NMR δ: 1.76-1.87(2H,m), 2.18-2.26(2H,m), 2.80-3.22(8H,m), 4.39-4.47(1H,m), 4.95-5.07(1H,m), 7.15-7.22(2H,m), 7.27-7.43(5H,m), 7.54-7.63(2H,m), 7.74-7.82(1H,m), 8.27(1H,d,J=7.2Hz), 8.67(1H,d,J=4.8Hz), 8.97(1H,brs), 9.47(1H,brs), 10.74(1H,brs)
51	MS (m/z) : 441[(M+H) ⁺] NMR δ: 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.18(2H,s), 4.96(1H,d,J=8.0Hz), 6.20(1H,brs), 7.18(2H,d,J=8.6Hz), 7.20-7.60(12H,m), 7.84(1H,s), 7.97(1H,s), 8.83(1H,brs), 9.17(1H,brs), 10.55(1H,s)
52	MS (m/z) : 497[(M+H) ⁺] NMR δ: 1.14(6H,d,J=12.9Hz), 2.83(1H,sep,J=12.9Hz), 2.90-3.22(6H,m), 4.38(2H,s), 4.97(1H,d,J=4.1Hz), 5.39(2H,s), 6.20(1H,brs), 7.07-7.42(10H,m), 7.52(2H,d,J=8.8Hz), 7.67(2H,d,J=3.9Hz), 8.84(1H,brs), 9.17(1H,brs), 10.76(1H,s)
53	MS (m/z) : 497[(M+H) ⁺] NMR δ: 1.14(6H,d,J=12.9Hz), 2.83(1H,sep,J=12.9Hz), 2.90-3.22(6H,m), 4.38(2H,s), 4.97(1H,d,J=4.1Hz), 5.39(2H,s), 6.20(1H,brs), 7.07-7.42(10H,m), 7.52(2H,d,J=8.8Hz), 7.67(2H,d,J=3.9Hz), 8.84(1H,brs), 9.17(1H,brs), 10.76(1H,s)
54	MS (m/z) : 489[M ⁺] NMR δ: 2.95-3.02(3H,m), 3.15(3H,brs), 4.44(2H,s), 5.01(1H,dd,J=10.3, 2.5 Hz), 5.58(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.19(2H,d,J=8.6Hz), 7.27-7.42(6H,m), 7.51(2H,d,J=8.6Hz), 7.58-7.60(1H,m), 7.69(1H,d,J=2.4Hz), 7.72(1H,d,J=2.0Hz), 7.75(1H,d,J=2.0Hz), 8.96(1H,brs), 9.44(1H,brs), 10.91(1H,s)
55	MS (m/z) : 489[M ⁺] NMR δ: 2.94-3.04(3H,m), 3.15(3H,brs), 3.94(2H,s), 5.01(1H,d,J=10.3Hz), 5.31(2H,s), 6.21(1H,d,J=3.9Hz), 7.01(1H,s), 7.17-7.41(12H,m), 7.54(2H,d,J=8.3Hz), 8.98(1H,brs), 9.35(1H,brs), 10.55(1H,s)
56	MS (m/z) : 523[M ⁺] NMR δ: 2.95-3.05(3H,m), 3.15(3H,brs), 4.44(2H,s), 5.01(1H,dd,J=10.3, 2.5 Hz), 5.51(2H,s), 6.20(1H,brs), 7.19(3H,d,J=8.6Hz), 7.26-7.42(7H,m), 7.50-7.54(3H,m), 7.58(1H,d,J=2.0Hz), 7.73(1H,d,J=2.0Hz), 8.95(1H,brs), 9.43(1H,brs), 10.98(1H,s)

[0146]

【表21】

Ex.	D A T A
66	mp : 199-201°C NMR δ: 2.87-3.23(6H,m), 4.45(2H,s), 4.95-5.04(1H,m), 5.51(2H,s), 6.20(1H,brs), 7.10-7.43(10H,m), 7.49-7.55(2H,m), 7.71(1H,d,J=2.0Hz), 7.74(1H,d,J=2.0Hz), 8.89(1H,brs), 9.30(1H,brs), 10.90(1H,brs), 14.73(1H,brs)
67	mp : 131-135°C NMR δ: 3.00(3H,brs), 3.16(3H,brs), 4.49(2H,s), 5.04(1H,d,J=10.0Hz), 5.56(2H,s), 6.23(1H,brs), 7.20(2H,d,J=8.2Hz), 7.23-7.34(4H,m), 7.37-7.42(4H,m), 7.53(2H,d,J=8.2Hz), 7.72(2H,s), 9.01(1H,brs), 9.54(1H,brs), 11.00(1H,s)
68	mp : 217-219°C NMR δ: 2.90-3.05(3H,m), 3.05-3.20(3H,m), 4.46(2H,s), 5.00(1H,d,J=8.0Hz), 5.47(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.20(2H,d,J=8.0Hz), 7.25-7.50(7H,m), 7.50-7.60(3H,m), 7.70(1H,d,J=1.9Hz), 7.71(1H,d,J=2.0Hz), 8.91(1H,brs), 9.33(1H,brs), 10.93(1H,s)
69	mp : 213-217°C NMR δ: 2.90-3.05(3H,m), 3.05-3.20(3H,m), 4.42(2H,s), 5.02(1H,dd,J=10.2, 2.4Hz), 5.62(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.20(2H,d,J=8.3Hz), 7.29-7.42(6H,m), 7.49(2H,d,J=8.3Hz), 7.51-7.60(1H,m), 7.68-7.73(2H,m), 8.95(1H,brs), 9.42(1H,brs), 10.89(1H,s)
70	mp : 212-213°C NMR δ: 2.87-3.23(6H,m), 4.47(2H,s), 5.02(1H,dd,J=2.4, 10.0Hz), 5.53(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.16-7.23(2H,m), 7.28-7.34(1H,m), 7.36-7.43(4H,m), 7.48-7.55(2H,m), 7.57-7.67(2H,m), 7.69-7.74(2H,m), 8.95(1H,brs), 9.43(1H,brs), 10.95(1H,brs), 14.86(1H,brs)
71	mp : 209-213°C NMR δ: 2.90-3.05(3H,m), 3.05-3.20(3H,m), 4.47(2H,s), 4.98-5.01(1H,m), 5.49(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.21(2H,d,J=8.3Hz), 7.28-7.34(1H,m), 7.36-7.44(6H,m), 7.53(2H,d,J=8.8Hz), 7.71(1H,d,J=1.9Hz), 7.74(1H,d,J=1.9Hz), 8.91(1H,brs), 9.34(1H,brs), 10.97(1H,s)
72	mp : 190-193°C NMR δ: 2.90-3.08(3H,m), 3.10-3.21(3H,m), 4.38(2H,s), 4.99(1H,dd,J=2.5, 10.2Hz), 5.69(2H,s), 6.20(1H,s), 7.21(2H,d,J=8.8Hz), 7.29-7.42(5H,m), 7.48(2H,d,J=8.3Hz), 7.70(1H,d,J=1.9Hz), 7.77(1H,s), 8.88(1H,s), 9.27(1H,s), 10.84(1H,s)
73	mp : 233-234°C NMR δ: 2.90-3.23(6H,m), 4.47(2H,s), 5.02(1H,dd,J=2.4, 10.0Hz), 5.44(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.12-7.23(3H,m), 7.28-7.34(1H,m), 7.36-7.44(5H,m), 7.52-7.58(2H,m), 7.66-7.73(3H,m), 7.79-7.81(1H,m), 8.96(1H,brs), 9.44(1H,brs), 10.96(1H,brs), 14.79(1H,brs)
74	mp : 180-183°C NMR δ: 2.67-2.76(4H,m), 2.78-2.86(2H,m), 4.00(2H,s), 4.66(1H,dd,J=8.3, 3.9Hz), 5.39(2H,s), 5.42(1H,brs), 6.57(1H,d,J=0.9Hz), 6.78(1H,s), 7.03(2H,d,J=8.3Hz), 7.21-7.26(1H,m), 7.27-7.34(4H,m), 7.46-7.50(1H,m), 7.52(2H,d,J=8.3Hz), 7.56(1H,s), 7.58(1H,s), 8.32(1H,s), 10.32(1H,s)

【0147】

【表22】

Ex.	D A T A
75	mp : 210-215°C NMR δ : 2.91-3.03(3H,m), 3.15(3H,brs), 4.44(2H,s), 5.01(1H,dd,J=10.4, 2.6 Hz), 5.53(2H,s), 6.21(1H,brs), 7.18(2H,d,J=8.3Hz), 7.30-7.32(1H,m), 7.37-7.42(4H,m), 7.48(2H,d,J=8.3Hz), 7.49(2H,d,J=8.3Hz), 7.74(1H,d,J=2.0Hz), 7.75(1H,d,J=2.0Hz), 7.79(2H,d,J=8.3Hz), 8.94(1H,brs), 9.39(1H,brs), 10.93(1H,s)
76	mp : 162-165°C NMR δ : 2.93-3.05(3H,m), 3.14(3H,brs), 4.47(2H,s), 5.03(1H,dd,J=10.3, 2.5 Hz), 5.62(1H,brs), 5.89(2H,s), 7.12(2H,d,J=8.3Hz), 7.30-7.37(1H,m), 7.39-7.43(6H,m), 7.61(2H,d,J=8.8Hz), 7.69(1H,t,J=7.5Hz), 7.75(1H,d,J=1.9Hz), 7.83-7.86(2H,m), 7.97(1H,d,J=8.3Hz), 8.44(1H,d,J=8.3Hz), 8.99(1H,brs), 9.52(1H,brs), 10.84(1H,s)
77	MS (m/z) : 507[M ⁺] NMR δ : 2.64-2.74(4H,m), 2.77-2.82(2H,m), 3.93(2H,s), 4.63(1H,dd,J=7.8, 4.4Hz), 5.33(2H,s), 6.80(2H,d,J=6.3Hz), 7.14(2H,d,J=8.8Hz), 7.20-7.24(1H,m), 7.28-7.35(5H,m), 7.43(1H,d,J=7.8Hz), 7.47-7.52(3H,m), 10.27(1H,s)
78	MS (m/z) : 507[M ⁺] NMR δ : 2.63-2.72(4H,m), 2.75-2.81(2H,m), 3.79(2H,s), 4.62(1H,dd,J=7.8, 4.4Hz), 5.30(1H,brs), 5.33(2H,s), 6.68(1H,d,J=1.0Hz), 6.91(1H,dd,J=8.8, 5.9Hz), 7.06(1H,d,J=1.0Hz), 7.12(2H,d,J=8.8Hz), 7.19-7.24(2H,m), 7.28-7.33(4H,m), 7.43(2H,d,J=8.3Hz), 7.49(1H,dd,J=8.3, 2.5Hz), 8.32(1H,s), 10.21(1H,s)
79	MS (m/z) : 523 [(M+H) ⁺] NMR δ : 2.88-3.08(3H,m), 3.10-3.22(3H,m), 4.40(2H,s), 4.97(1H,d,J=8.3Hz), 5.56(2H,s), 6.20(1H,s), 7.19(2H,d,J=8.3Hz), 7.24(1H,d,J=2.5Hz), 7.30-7.60(9H,m), 7.64(1H,d,J=2.0Hz), 7.72(1H,s), 8.83(1H,s), 9.14(1H,s), 10.71(1H,s)
80	MS (m/z) : 509 [(M+H) ⁺] NMR δ : 2.90-3.08(3H,m), 3.10-3.22(3H,m), 4.44(2H,s), 5.02(1H,d,J=8.8Hz), 5.59(2H,s), 6.21(1H,s), 7.20(2H,d,J=8.0Hz), 7.24-7.42(7H,m), 7.50(2H,d,J=8.8Hz), 7.72(2H,d,J=6.8Hz), 8.94(1H,s), 9.42(1H,s), 10.93(1H,s)
81	MS (m/z) : 513 [(M+H) ⁺] NMR δ : 2.87-3.23(6H,m), 3.85(3H,s), 4.30(2H,s), 4.94-5.01(1H,m), 5.55(2H,s), 6.17-6.22(1H,br), 7.14-7.23(2H,m), 7.28-7.50(9H,m), 7.57-7.64(2H,m), 7.87-7.93(2H,m), 8.83(1H,brs), 9.10(1H,brs), 10.68(1H,brs), 14.86(1H,brs)
82	MS (m/z) : 566 [(M+H) ⁺] NMR δ : 1.30-1.64(6H,m), 2.88-3.22(8H,m), 3.45-3.65(2H,m), 4.39(2H,s), 4.97(1H,d,J=9.8Hz), 5.50(2H,s), 6.21(1H,s), 7.20(2H,d,J=8.3Hz), 7.30-7.42(9H,m), 7.51(2H,d,J=8.7Hz), 7.71(2H,d,J=7.8Hz), 8.81(1H,s), 9.14(1H,s), 10.77(1H,s)

[0148]

【表23】

Ex.	D A T A
83	mp : 229-232°C NMR δ: 2.90-3.00(3H,m), 3.10-3.18(3H,m), 5.00(1H,dd,J=2.8, 10.1Hz), 5.03(2H,s), 6.27(1H,t,J=2.0Hz), 7.20(2H,d,J=8.8Hz), 7.29-7.42(5H,m), 7.46(1H,d,J=2.4Hz), 7.58(2H,d,J=8.8Hz), 7.77(1H,d,J=2.0Hz), 8.91(1H,s), 9.32(1H,s), 10.53(1H,s)
84	mp : 237-240°C NMR δ: 2.90-3.08(3H,m), 3.10-3.22(3H,m), 4.96(1H,dd,J=2.0, 10.0Hz), 5.15(2H,s), 7.21(2H,d,J=8.0Hz), 7.28-7.42(5H,m), 7.56(2H,d,J=8.4Hz), 8.03(1H,s), 8.61(1H,s), 8.82(1H,s), 9.09(1H,s), 10.57(1H,s)
85	mp : 244-248°C NMR δ: 2.90-3.06(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 5.00(1H,d,J=7.6Hz), 5.20(2H,s), 6.20(1H,s), 7.20-7.50(11H,m), 7.59(2H,d,J=7.2Hz), 8.94(3H,s), 9.36(1H,s), 10.95(1H,s), 12.92(1H,s)
86	mp : 223-224°C NMR δ: 2.86-3.22(6H,m), 3.49(2H,s), 4.93-5.03(1H,m), 6.20(1H,d,J=4.0Hz), 7.15-7.43(9H,m), 7.55-7.62(2H,m), 7.75(1H,dt,J=1.6, 8.0Hz), 8.45-8.53(1H,m), 8.06-9.50(2H,br), 10.35(1H,brs)
87	mp : 236-238°C NMR δ: 2.86-3.23(6H,m), 3.72(2H,s), 4.91-5.02(1H,m), 6.20(1H,d,J=4.0Hz), 7.15-7.22(2H,m), 7.27-7.45(6H,m), 7.53-7.62(2H,m), 7.73-7.82(1H,m), 8.40-8.60(2H,m), 8.84(1H,brs), 9.16(1H,brs), 10.35-10.50(1H,br)
88	mp : 195-198°C NMR δ: 2.86-3.22(6H,m), 3.73(2H,s), 4.93-5.04(1H,m), 6.15-6.25(1H,br), 7.14-7.22(2H,m), 7.28-7.43(7H,m), 7.54-7.63(2H,m), 8.47-8.53(2H,m), 9.07(2H,brs), 10.50(1H,brs)
89	mp : 202-204°C NMR δ: 2.71-2.81(2H,m), 2.88-3.24(8H,m), 3.49(2H,s), 4.93-5.05(1H,m), 6.20(1H,brd,J=3.2Hz), 7.15-7.23(3H,m), 7.26-7.44(6H,m), 7.52-7.60(2H,m), 7.69(1H,dt,J=1.6, 7.6Hz), 8.45-8.51(1H,m), 9.07(2H,brs), 10.07(1H,brs)
90	mp : 220-227°C NMR δ: 2.80-3.20(8H,m), 4.31(2H,s), 4.42(2H,t,J=8.0Hz), 5.00(1H,d,J=1.0Hz), 6.21(1H,brs), 7.20-7.40(12H,m), 7.59(2H,d,J=8.6Hz), 7.65(2H,dd,J=12.9, 0.9Hz), 8.91(1H,brs), 9.34(1H,brs), 10.98(1H,s)
91	mp : 158-165°C NMR δ: 2.51-2.78(6H,m), 3.96(2H,s), 4.59(1H,t,J=5.2Hz), 5.20(1H,brs), 7.13-7.32(9H,m), 7.50-7.53(4H,m), 10.33(1H,s), 12.37(1H,brs)
92	mp : 216-217°C NMR δ: 2.31(3H,s), 2.86-3.24(6H,m), 3.89(2H,s), 4.92-5.07(1H,m), 6.20(1H,d,J=4.0Hz), 7.12-7.22(3H,m), 7.28-7.45(5H,m), 7.50-7.64(2H,m), 8.30(1H,d,J=4.4Hz), 8.60-9.50(2H,br), 10.32(1H,brs)

【0149】

【表24】

Ex.	D A T A
93	mp : 236-238°C NMR δ : 2.86-3.24(6H,m), 3.95(2H,s), 4.91-5.01(1H,m), 5.44(2H,s), 6.19(1H,d,J=4.4Hz), 7.15-7.22(2H,m), 7.27-7.43(5H,m), 7.52-7.62(2H,m), 8.50-8.69(3H,m), 8.83(1H,br), 9.12(1H,brs), 10.41(1H,brs)
94	MS (m/z) : 455[(M+H) ⁺] NMR δ : 2.90-3.10(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 4.38(2H,s), 4.98(1H,t,J=10.4Hz), 5.44(2H,s), 6.20(1H,d,J=3.2Hz), 7.20(2H,d,J=8.4Hz), 7.30-7.45(9H,m), 7.53(2H,d,J=8.8Hz), 7.64(2H,s), 8.85(1H,brs), 9.21(1H,brs), 10.79(1H,s)
95	MS (m/z) : 390[(M+H) ⁺] NMR δ : 2.31(3H,s), 2.89-3.17(6H,m), 3.79(2H,s), 4.98(1H,dt,J=3.2, 10.4Hz), 7.10-7.41(12H,m), 10.32(1H,s)
96	MS (m/z) : 390[(M+H) ⁺] NMR δ : 2.27(3H,s), 2.89-3.17(6H,m), 3.79(2H,s), 4.99(1H,dt,J=3.6, 10.0Hz), 7.17-7.59(12H,m), 10.31(1H,s)
97	MS (m/z) : 390[(M+H) ⁺] NMR δ : 2.44(3H,s), 2.78-3.20(6H,m), 3.80(2H,s), 4.97(1H,dt,J=3.2, 10.4Hz), 7.12-7.66(12H,m), 10.33(1H,s)
98	MS (m/z) : 513 [(M+H) ⁺] NMR δ : 1.06(3H,d,J=6.4Hz), 2.50-2.65(2H,m), 2.90-3.15(3H,m), 3.83(2H,s), 4.80-4.94(1H,m), 7.10-7.18(2H,m), 7.23-7.45(7H,m), 7.52-7.60(2H,m), 7.71-7.80(1H,m), 8.41-8.52(1H,m), 10.25(1H,brs)
99	mp : 203-204°C NMR δ : 1.13(3H,d,J=6.4Hz), 2.55-2.64(1H,m), 3.00-3.50(4H,m), 3.84(2H,s), 4.92-5.02(1H,m), 6.20(1H,d,J=4.0Hz), 7.13-7.20(2H,m), 7.24-7.46(7H,m), 7.54-7.60(2H,m), 7.73-7.80(1H,m), 8.51(1H,brs), 8.67(1H,brs), 9.13(1H,brs), 10.31(1H,brs)
100	MS (m/z) : 513 [(M+H) ⁺] NMR δ : 1.06(3H,d,J=6.4Hz), 2.50-2.65(1H,m), 2.57-3.50(4H,m), 3.78(2H,s), 4.77-4.92(1H,m), 5.25(2H,s), 6.85(1H,s), 7.10-7.55(15H,m), 10.33(1H,brs)
101	mp : 194-196°C NMR δ : 2.88-3.25(6H,m), 3.89(2H,s), 5.20-5.26(1H,m), 6.30(1H,s), 7.17-7.48(7H,m), 7.54-7.60(3H,m), 7.81-7.88(1H,m), 8.54(1H,d,J=4.0Hz), 8.82(1H,s), 9.16(1H,s), 10.35(1H,s)
102	mp : 214-215°C NMR δ : 2.88-3.25(6H,m), 3.85(2H,s), 4.96-5.02(1H,m), 6.33(1H,d,J=3.8Hz), 7.12-7.31(6H,m), 7.39-7.48(2H,m), 7.58(2H,d,J=8.3Hz), 7.74-7.80(1H,m), 8.50(1H,s), 8.82(1H,s), 9.01(1H,s), 10.30(1H,s)
103	mp : 223-225°C NMR δ : 2.88-3.06(3H,m), 3.10-3.20(3H,m), 3.84(2H,s), 4.94-5.01(1H,m), 6.24(1H,d,J=4.0Hz), 7.16-7.30(5H,m), 7.38-7.46(3H,m), 7.58(2H,d,J=8.8Hz), 7.76(1H,dt,J=1.6, 7.6Hz), 8.50(1H,d,J=8.8Hz), 8.83(1H,s), 9.08(1H,s), 10.31(1H,s)

[0150]

【表 2 5】

Ex.	D A T A
104	mp : 208-210°C NMR δ: 2.88-3.24(6H,m), 3.99(2H,s), 4.90-5.01(1H,m), 6.20(1H,d,J=3.6Hz), 7.15-7.24(2H,m), 7.28-7.44(6H,m), 7.53-7.62(2H,m), 8.50-9.30(4H,m), 10.33(1H,brs)
105	mp : 234-235°C NMR δ: 2.94-3.25(6H,m), 4.07(2H,s), 4.90-5.02(1H,m), 6.20(1H,d,J=4.0Hz), 7.16-7.23(2H,m), 7.27-7.44(5H,m), 7.53-7.65(4H,m), 7.71-7.78(1H,m), 7.94-8.00(2H,m), 8.33(1H,d,J=8.0Hz), 8.50-9.25(2H,m), 10.46(1H,brs)
106	mp : 221-222°C NMR δ: 2.90-3.25(6H,m), 3.85(2H,s), 4.92-5.08(1H,m), 6.35(1H,d,J=3.6Hz), 7.14-7.23(2H,m), 7.23-7.31(1H,m), 7.33-7.50(5H,m), 7.54-7.64(2H,m), 7.76(1H,dt,J=1.6, 7.6Hz), 8.43-8.55(1H,m), 8.80-9.40(2H,br), 10.36(1H,brs)
107	mp : 204-205°C NMR δ: 2.85-3.28(6H,m), 3.85(2H,s), 5.02-5.14(1H,m), 6.37(1H,d,J=4.0Hz), 7.14-7.32(3H,m), 7.36-7.46(2H,m), 7.55-7.64(2H,m), 7.70-7.86(2H,m), 8.46-8.56(2H,m), 8.57-8.65(1H,m), 9.13(2H,brs), 10.37(1H,brs)
108	MS (m/z) : 539[M ⁺] NMR δ: 2.63-2.67(4H,m), 2.73-2.78(2H,m), 4.07(2H,s), 4.60(1H,dd,J=7.4, 4.9Hz), 5.24(1H,brs), 5.57(2H,s), 7.12-7.23(7H,m), 7.27-7.31(4H,m), 7.37(3H,d,J=8.3Hz), 7.46(2H,d,J=8.3Hz), 7.60-7.61(1H,m), 8.31(1H,s), 10.31(1H,s)
109	MS (m/z) : 404[(M+H) ⁺] NMR δ: 2.26(3H,s), 2.40(3H,s), 2.90-3.17(6H,m), 3.75(2H,s), 4.99(1H,dt,J=3.2, 6.8Hz), 6.97-7.60(11H,m), 10.35(1H,s)
110	mp : 183-184°C NMR δ: 1.85-2.05(2H,m), 2.53-2.65(2H,m), 2.83-3.03(3H,m), 3.05-3.16(1H,m), 3.88(2H,s), 4.95(1H,d,J=9.6Hz), 6.15(1H,brs), 7.10-7.18(2H,m), 7.22-7.43 (7H,m), 7.50-7.60(2H,m), 7.75(1H,dt,J=1.6, 7.2Hz), 8.45-8.53(1H,m), 8.91(2H,brs), 10.29(1H,brs)
111	mp : 225-226°C NMR δ: 3.02-3.14(1H,m), 3.18-3.46(3H,m), 3.84(2H,s), 4.22-4.35(2H,m), 4.98-5.08(1H,m), 6.21(1H,d,J=3.6Hz), 6.90-6.97(2H,m), 7.23-7.44(7H,m), 7.53-7.62(2H,m), 7.76(1H,dt,J=1.6, 7.2Hz), 8.45-8.54(1H,m), 8.80-9.50(2H,br), 10.29(1H,brs)
112	MS (m/z) : 404 [(M+H) ⁺] NMR δ: 1.21(6H,s), 2.85-3.23(4H,m), 3.89(2H,s), 4.90-5.00(1H,m), 6.21(1H,brs), 7.11-7.19(2H,m), 7.28-7.50(7H,m), 7.53-7.62(2H,m), 7.78-7.90(1H,m), 8.45-8.60(2H,m), 9.00-9.10(1H,br), 10.35(1H,brs)
113	mp : 132-133°C NMR δ: 2.90-3.10(3H,m), 3.13-3.23(3H,m), 4.96(1H,dd,J=2.5, 10.2Hz), 7.06-7.11(1H,m), 7.21(2H,d,J=8.7Hz), 7.30-7.42(5H,m), 7.47-7.53(3H,m), 7.81-7.87(1H,m), 8.29(1H,d,J=4.9Hz), 8.78(1H,s), 9.00(1H,s), 9.88(1H,s), 10.51(1H,s)

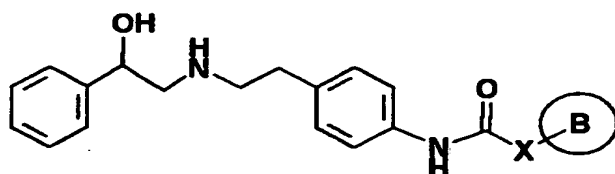
【0151】

また、表26及び27に化学構造式を掲記する化合物は、前記実施例若しくは製造法に記載の方法とほぼ同様にして、又はそれらに当業者に自明の若干の変法を適用して、容易に製造することができる。

尚、表26及び27に掲記した化合物につき、各種、互変、幾何、光学異性体が存在する場合があるが、本発明化合物には前記各異性体の単離されたもの、又はその混合物が含まれる。

【0152】

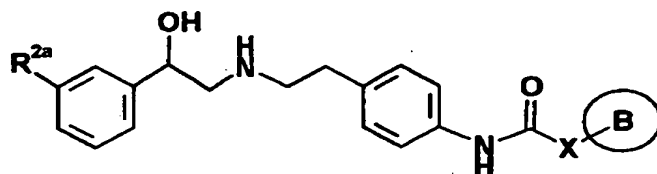
【表26】



No.		No.		No.	
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	

[0153]

【表27】



No.	R ^{2a}		No.	R ^{2a}	
13	H		14	H	
15	H		16	H	
17	H		18	H	
19	H		20	H	
21	Cl		22	Cl	

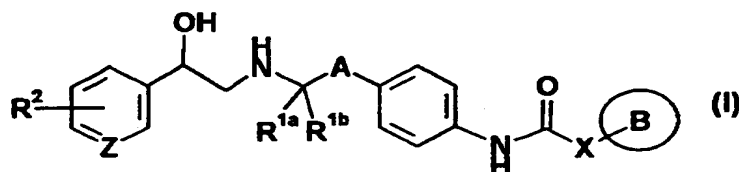
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 インスリン分泌促進作用とインスリン感受性増強作用を併せ持ち、さらに選択的な β_3 受容体刺激作用を有する、糖尿病の治療剤の創製。

【解決手段】 下記一般式 (I) で示されるアミド誘導体又はその塩。

【化1】



(上記式中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。)

B 環：置換されていてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい含窒素ヘテロアリール基、

X：結合、ヒドロキシ若しくは低級アルキル基で置換されていてもよい直鎖の低級アルキレン、低級アルケニレン、カルボニル又は式-NH-で示される基、

(Xが低級アルキル基で置換されていてもよい直鎖の低級アルキレン基の場合、B環を構成する炭素原子に結合した水素原子と該低級アルキル基とが一体となって低級アルキレン基となり、環を形成してもよい)

A：メチレン、エチレン又は式-CH₂O-で示される基、

R^{1a}, R^{1b}：同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基、

R²：水素原子又はハロゲン原子、

Z：窒素原子又は式=CH-で示される基)

【選択図】 なし

【書類名】

職権訂正データ

【訂正書類】

特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】

000006677

【住所又は居所】

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

【氏名又は名称】

山之内製薬株式会社

【代理人】

申請人

【識別番号】

100089200

【住所又は居所】

東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 小豆沢事業場

【氏名又は名称】

長井 省三

【選任した代理人】

【識別番号】

100098501

【住所又は居所】

東京都板橋区小豆沢1-1-8 山之内製薬株式会社特許部

【氏名又は名称】

森田 拓

【選任した代理人】

【識別番号】

100109357

【住所又は居所】

茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社
筑波研究センター 特許情報部

【氏名又は名称】

矢野 恵美子

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000006677]

1. 変更年月日 1990年 8月10日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

氏 名 山之内製薬株式会社